

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. P. Bartenstein

Evaluation der Toxizität, Effektivität und des Überlebens nach einer Salvage
Peptid-Rezeptor-Therapie mit ^{177}Lu -DOTA-octreotate bei Patienten mit
metastasierten NET unter Berücksichtigung der SPECT basierten Dosimetrie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Simon Rudisile
aus Sinsheim
2021



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

| | |
|-----------------------------|--|
| Berichterstatter: | PD Dr. med. Harun Ilhan |
| Mitberichterstatter: | PD Dr. med. Michael Haas apl. Prof. Dr. med. Axel Kleespies |
| Dekan: | Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 20.05.2021 |

*„Groß sind die Werke des Herrn; wer sie erforscht,
der hat Freude daran.“*

Psalm 111,2

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | 9 |
| Tabellen- und Abbildungsverzeichnis | 10 |
| 1. Einleitung und Fragestellung | 13 |
| 1.1 Geschichte der Nuklearmedizin..... | 13 |
| 1.2 Neuroendokrine Neoplasien | 14 |
| 1.2.1 Einteilung Neuroendokrine Neoplasien | 15 |
| 1.2.1.1 Einteilung in Anhängigkeit der Proliferationsrate | 15 |
| 1.2.1.2 Einteilung nach funktioneller Aktivität | 16 |
| 1.2.1.3 Einteilung nach Lokalisation des Primarius | 16 |
| 1.2.2 Klinik und Diagnostik bei NET..... | 18 |
| 1.2.3 Therapie von NET | 19 |
| 1.2.3.1 Chirurgische Therapie | 19 |
| 1.2.3.2 Medikamentöse Therapie | 20 |
| 1.2.3.3 Lokal Ablative Verfahren..... | 23 |
| 1.2.3.4 Peptid- Radionuklid-Rezeptor-Therapie (PRRT)..... | 25 |
| 1.3 Fragestellung der Arbeit | 27 |
| 2. Methodik | 28 |
| 2.1 Ein- und Ausschlusskriterien..... | 28 |
| 2.2 Patientenkollektiv | 30 |
| 2.3 PRRT mit ¹⁷⁷ Lu DOTA-octreotate | 32 |
| 2.4 Nachuntersuchungen nach PRRT | 33 |
| 2.5 SPECT Bildgebung und Dosimetrie | 34 |
| 2.6 Evaluation Toxizität | 35 |
| 2.7 Statistische Auswertung | 36 |
| 3. Ergebnisse..... | 38 |
| 3.1 Toxizität | 38 |
| 3.1.1 Hämatotoxizität..... | 38 |
| 3.1.2 Nephrotoxizität | 39 |
| 3.2 Dosimetrie | 39 |
| 3.2.1 Nieren- und Tumordosis nach PRRT..... | 40 |
| 3.2.2 Korrelation SUV vor PRRT und vor Salvage PRRT mit Dosis Tumoren | 41 |
| 3.3 Therapieansprechen nach RECIST 1.1 | 44 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 3.4 | Progressionsfreies und Gesamt-Überleben | 44 |
| 3.4.1 | Univariate Analysen: Gesamtüberleben | 47 |
| 3.4.1.1 | Einfluss der Laborparameter auf das Gesamtüberleben..... | 47 |
| 3.4.1.2 | Einfluss weiterer Parameter auf das Gesamtüberleben..... | 49 |
| 3.4.2 | Regressionsanalysen von Überleben und Nierendosis | 50 |
| 4. | Diskussion..... | 51 |
| 4.1 | Toxizität | 51 |
| 4.1.1 | Hämatotoxizität..... | 51 |
| 4.1.2 | Nephrotoxizität | 52 |
| 4.2 | Dosimetrie | 53 |
| 4.2.1 | Dosimetrie der Nieren..... | 54 |
| 4.2.2 | Dosimetrie der Tumoren | 55 |
| 4.2.3 | Verlauf von Nieren- und Tumordosis..... | 56 |
| 4.3 | Korrelation der PET-Parameter mit der Tumordosis..... | 57 |
| 4.4 | Therapieansprechen nach RECIST 1.1 | 58 |
| 4.5 | Überleben | 60 |
| 4.5.1 | Progressionsfreies Überleben (PFS) | 60 |
| 4.5.2 | Gesamtüberleben..... | 62 |
| 4.5.3 | Univariate Analysen: Gesamtüberleben | 63 |
| 4.5.3.1 | Einfluss von Laborparametern auf das Gesamtüberleben | 63 |
| 4.5.3.2 | Einfluss weiterer Parameter auf das Gesamtüberleben..... | 64 |
| 4.5.4 | Regressionsanalysen von Überleben und Nierendosis | 64 |
| 4.6 | Einschränkung dieser Studie..... | 65 |
| 5. | Schlussfolgerung und Ausblick..... | 67 |
| 6. | Zusammenfassung | 68 |
| 7. | Literaturverzeichnis..... | 71 |
| 8. | Danksagung | 79 |
| 9. | Lebenslauf | 80 |
| 10. | Eidesstaatliche Erklärung..... | 81 |
| 11. | Publikationen..... | 82 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------------------------|--|
| ^{68}Ga | – $^{68}\text{Gallium}$ |
| $^{68}\text{Gallium DOTATATE}$ | – $^{68}\text{Gallium-DOTA-D-Phe-Tyr3-octreotate}$ |
| ^{90}Y | – Yttrium-90 |
| ^{177}Lu | – Lutetium-177 |
| $^{177}\text{Lutetium-DOTATATE}$ | – $^{177}\text{Lutetium-DOTA-D-Phe-Tyr3-octreotate}$ |
| ^{210}Pb | – Isotop von Blei (^{82}Pb) |
| 95% KI | – 95% Konfidenzintervall |
| Bq | – Becquerel |
| CR | – engl. <i>Complete Remission</i> – Vollständige Remission |
| CTCAE | – Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| ECOG-Status | – Eastern Cooperative Oncology Group - Status |
| EMA | – European Medicines Agency |
| ENETS | – European Neuroendocrine Tumor Society |
| engl. | – englisch |
| FDA | – Food and Drug Administration |
| g | – Gramm |
| GBq | – Gigabecquerel |
| GEP-NET | – Neuroendokriner Tumor des Gastro-entero-pankreatischen Systems |
| Gy | – Gray |
| kg | – Kilogramm |
| KG | – Körpergewicht |
| Ki67 Index | – Kiel67 Index |
| MAG3 | – Mercaptoacetyltriglycyl |
| MBq | – Mega Becquerel |
| mg | – Milligramm |
| n.a. | – nicht angegeben |
| NEC | – Neuroendokrines Karzinom |

| | |
|--------|---|
| NEN | – Neuroendokrine Neoplasie |
| NET | – Neuroendokriner Tumor |
| OS | – engl. <i>overall survival</i> – Gesamtüberlebensdauer |
| PD | – engl. <i>progressive disease</i> - Krankheitsprogress |
| PET/CT | – Positronen-Emissions-Tomografie/Computertomografie |
| PFS | – engl. <i>progression free survival</i> - Progressionsfreies Überleben |
| PR | – engl. <i>partial remission</i> – Teilweise Remission |
| PRRT | – Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie |
| RECIST | – Response evaluation criteria in solid tumors |
| SD | – engl. <i>stable disease</i> - Krankheitsstillstand |
| SIRT | – Selektive Interne Radiotherapie |
| SPECT | – Single Photon Emission Computer Tomography |
| SSA | – Somatostatin-Analogon |
| SSTR | – Somatostatin Rezeptor |
| SUV | – standardized uptake value |
| TACE | – Transarterielle Chemoembolisation |
| TER | – engl. <i>tubular excretion rate</i> – Tubuläre Ausscheidungsrate |
| VOI – | – engl. <i>Volume of interest</i> - Zielvolumen |
| WHO | – engl. World Health Organization - Weltgesundheitsorganisation |
| z.B. | – zum Beispiel |

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: WHO Grading NEN 2017 | 15 |
| Tabelle 2: Lokalisation NEN mit 5-Jahres-Überlebensrate | 17 |
| Tabelle 3: Physikalische Charakteristika ⁹⁰ Yttrium und ¹⁷⁷ Lutetium | 26 |
| Tabelle 4: Einschlusskriterien für eine PRRT | 28 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 5: Patientencharakteristika | 31 |
| Tabelle 6: Therapien vor und nach PRRT | 32 |
| Tabelle 7: Prä- und posttherapeutische Laborwerte nach initialer und Salvage PRRT | 38 |
| Tabelle 8: TER Werte vor und nach PRRT | 39 |
| Tabelle 9: Univariate Cox Analysen Laborparameter | 48 |
| Tabelle 10: Univariate COX Analysen: weitere Parameter | 49 |
| Tabelle 11: Vergleich Absorbierte Dosiswerte von Nieren und Tumoren | 55 |
| Tabelle 12: Vergleich Therapieansprechen | 58 |
| Tabelle 13: Vergleich Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) ... | 60 |
| | |
| Abbildung 1: Patientenauswahl Flussdiagramm | 29 |
| Abbildung 2: Fusioniertes SPECT mit CT | 35 |
| Abbildung 3: Delinierung VOIs in SPECT/CT | 35 |
| Abbildung 4: Boxplot: Kumulative Dosis: Nieren und Metastasen | 40 |
| Abbildung 5: Mittlere absorbierte Dosis: Nieren und Metastasen über 6 Zyklen PRRT | 41 |
| Abbildung 6: Korrelation SUV Max/SUV Mean vor PRRT mit Tumordosis..... | 42 |
| Abbildung 7: Korrelation SUV Max/SUV Mean vor Salvage PRRT mit Tumordosis | 43 |
| Abbildung 8: Medianes PFS nach PRRT Zyklus 1 | 45 |
| Abbildung 9: Medianes PFS nach Salvage PRRT | 45 |
| Abbildung 10: Mittleres Gesamtüberleben nach PRRT Zyklus 1 | 46 |
| Abbildung 11: Mittleres Gesamtüberleben nach Salvage PRRT..... | 46 |

1. Einleitung und Fragestellung

1.1 Geschichte der Nuklearmedizin

Die historischen Anfänge der Nuklearmedizin gehen auf eine revolutionäre Entdeckung von Henri Becquerel im Jahre 1896 zurück. In einem Experiment beschrieb der französische Physiker eine bis dato unbekannte Strahlenart, die im darauffolgenden Jahr von der Physikerin und Chemikerin Marie Curie als Radioaktivität bezeichnet werden sollte. Für diese Entdeckung und die Forschung auf dem Gebiet der Radioaktivität erhielten Henri Becquerel sowie das Ehepaar Marie und Pierre Curie im Jahre 1903 den Nobelpreis für Physik.

Bereits kurz darauf wurden die ersten Studien mit dem Ziel durchgeführt, radioaktive Strahlung für diagnostische und therapeutische Zwecke medizinisch nutzbar zu machen. Im Jahre 1924 führte der Chemiker Georg de Hevesy erste Versuche mit dem natürlichen radioaktiven Isotop ^{210}Pb im Tiermodell durch. Nach der Verabreichung des radioaktiven Isotops konnte dessen anschließende Verteilung im Körper der Versuchstiere sichtbar gemacht werden. Dies gewährte einen Einblick in die zugrunde liegenden Stoffwechselvorgänge. Für die Entdeckung und Entwicklung dieser, später als „Tracermethode“ bekannten Methode wurde der Vorreiter der Nuklearmedizin de Hevesy im Jahre 1943 mit dem Nobelpreis für Chemie geehrt [1].

Die erste Verabreichung von radioaktivem ^{131}I bei einem Menschen erfolgte im Jahre 1939 zur Schilddrüsendiagnostik durch den amerikanischen Arzt Joseph Gilbert Hamilton [2]. Die erste Radioiodtherapie in Europa wurde schließlich im Jahre 1948 bei einem Patienten mit metastasiertem Schilddrüsenkarzinom von dem Nuklearmediziner Cuno Winkler durchgeführt.

Die Betrachtung dieser ersten Meilensteine der Nuklearmedizin verdeutlichen ihren Anspruch sowohl als diagnostisches als auch als therapeutisches Fach verstanden zu werden. Gerade in jüngster Zeit gewinnt die Nuklearmedizin durch die Entwicklung neuer

Radiopharmaka zur Bildgebung und Therapie insbesondere in der Behandlung maligner Erkrankungen zunehmend an Bedeutung.

In diesem Zusammenhang ist auch der erstmals 2002 in Zusammenhang mit dem HER2/neu-Liganden Trastuzumab verwendete Begriff „Thera(g)nostics“ zu nennen [3]. Er beschreibt im weiteren Sinne die Kombination diagnostischer Verfahren und einer aus diesen abgeleiteten, individuellen Therapie mit dem Ziel einer bestmöglichen Wirksamkeitssteigerung [4,5]. In der Nuklearmedizin findet der Begriff „Theranostics“ beispielsweise im Rahmen der Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) Verwendung. Die therapeutische Anwendung von Radiotracern kann gleichzeitig zur Bildgebung und Bestimmung der absorbierten Dosiswerte genutzt werden. Dabei ist das Ziel eine individuelle Beurteilung der Effektivität und Sicherheit der geplanten Therapie [5]. Zur Realisierung dieser individuellen Therapieplanung ist eine personalisierte Dosimetrie erforderlich, wie sie in dieser Arbeit auf Basis der Single Photon Emission Computer Tomography (SPECT)-Bildgebung umgesetzt wurde.

1.2 Neuroendokrine Neoplasien

Mit einer Inzidenz von 7 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner stellen Neuroendokrine Tumoren (NET) eine seltene Tumorentität dar [6,7]. Die Inzidenz von NET stieg jedoch in den letzten Jahren zunehmend von 1 im Jahre 1973 bis 7 im Jahre 2012 an [6]. Vom Münchner Erstbeschreiber Siegfried Oberndorfer wegen ihres karzinomähnlichen Wachstums als „Karzinoide“ bezeichnet [8], werden hochdifferenzierte NET und schlecht bzw. niedrig differenzierte Neuroendokrine Karzinome (NEC) heute unter dem Begriff der Neuroendokrinen Neoplasien (NEN) zusammengefasst. Die in Hinblick auf Ursprung, Symptomcharakter und Funktionalität sehr heterogene Gruppe der NEN entwickeln sich aus Stammzellen des Neuroektoderms. Zu den häufigsten primären Lokalisationen von NEN zählen das gastro-entero-pankreatische (GEP) und das respiratorische System [9].

1.2.1 Einteilung Neuroendokrine Neoplasien

1.2.1.1 Einteilung in Anhängigkeit der Proliferationsrate

Die Einteilung von NEN ist vielfältig. In der aktuellen WHO-Klassifikation (2017) werden NEN entsprechend des Mitose-Index und der Proliferationsrate in gut differenzierte NET G1, NET G2 und NET G3 sowie schlecht differenzierte NEC G3 eingeteilt (siehe Tabelle 1) [10]. Während der Mitose-Index an Hand der Anzahl der beobachteten Mitosefiguren erhoben wird, erfolgt die Bestimmung der Proliferationsrate auf der Grundlage einer immunhistochemischen Färbung des Ki67-Antigens im Tumorgewebe. Dieses wird während der Mitose des Zellzyklus auf der Oberfläche von Chromosomen exprimiert und repräsentiert den Anteil sich teilender Zellen.

| Stufe | WHO Grading | Ki-67 Proliferations Index (%) | Mitose-Index [Figuren/HPFs] * |
|--|-------------|--------------------------------|-------------------------------|
| 1 | NET G1 | ≤ 3 | <2/10 |
| 2 | NET G2 | 3-20 | 2-20/10 |
| 3a | NET G3 | > 20 | >20/10 |
| 3b | NEC G3 | > 20 | >20/10 |
| *HPF= High Power Fields, definierter Ausschnitt aus Histologischen Präparat (=0,16 mm ²) | | | |

Tabelle 1: WHO Grading NEN 2017

Während G1 Tumoren durch ein langsames Wachstum gekennzeichnet sind, zeigen G3 Tumoren ein schnelleres Wachstum und sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert [11]. Die Einteilung von NEN in Abhängigkeit ihrer Differenzierung trägt entscheidend zur anschließenden Therapieplanung bei, da das Therapieansprechen direkt von der Proliferationsrate abhängig ist. Dies wird in Kapitel 1.2.3 „Therapie von NET“ genauer erörtert.

Die ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) ist eine 2004 gegründete Vereinigung europäischer Wissenschaftler und Mediziner, die es sich unter anderem zum Ziel gesetzt hat, forschungsbasierte Therapieleitlinien für die Diagnostik und Behandlung von NET zu entwickeln [12]. Die ENETS schlägt neben der WHO Einteilung ein Staging für GEP-NET und Respiratorische (pulmonale) NET entsprechend der TNM Klassifikation vor. Die Klassifikation basiert auf der prätherapeutischen Bildgebung (Sonografie, MRT, CT, PETCT, Endoskopie) sowie dem histopathologischen Befund des Operations-Resektats. Die TNM Klassifikation hat sich in Zusammenschau mit der Einteilung nach der Proliferationsrate in Studien als prognostisch bedeutend herausgestellt. So konnten zwischen Patienten mit G1 oder G2 NET und Patienten mit G3 NET/ G3 NEC signifikante Unterschiede im Überleben und der Metastasierung des Tumors festgestellt werden [13].

1.2.1.2 Einteilung nach funktioneller Aktivität

Neben der Einteilung nach ihrer Proliferationsrate können NEN weiterhin in funktionell aktive und funktionell inaktive NEN unterteilt werden. Funktionell aktive NEN produzieren und sezernieren Hormone, biogene Amine oder Neurotransmitter entsprechend ihres Ursprungsgewebes. Dies kann bereits frühzeitig zu charakteristischen Symptomen wie Flush oder Diarrhoe führen, welche die Diagnosestellung erleichtern können [14]. Funktionell inaktive NEN können ebenfalls Hormone produzieren, sezernieren diese aber nicht oder nur in geringen Mengen, sodass klinischen Symptome nur selten hervorgerufen werden und die Tumoren zumeist erst in späteren, metastasierten Stadien durch unspezifische abdominelle Schmerzen klinisch apparent werden.

1.2.1.3 Einteilung nach Lokalisation des Primarius

In den 2016 aktualisierten ENETS Leitlinien werden NEN außerdem entsprechend der Lokalisation des Primärtumors und dessen Differenzierungsgrad eingeteilt [15-17]. Für jede Tumorentität gelten spezifische Therapieleitlinien. In einer Metastudie aus dem Jahr

2008 vergleicht Hauso *et al.* [9] die Häufigkeit und die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) von Patienten mit NEN in den USA mit denen in Norwegen. Die Grundlage der Auswertung bilden dabei die amerikanische SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) sowie die norwegischen NRC (Norwegian Registry of Cancer) Datenbank. Folgende Verteilungen und Häufigkeiten konnten dabei unterschieden werden:

| Lokalisation | Häufigkeit [%] Norwegen (1993-2004) | 5-JÜR [%] | Häufigkeit [%] USA Weiße (1997-2004) | 5-JÜR [%] | Häufigkeit [%] USA Afro- Amerikaner (1997-2004) | 5-JÜR [%] |
|--|---|-----------|--|-----------|--|-----------|
| 1. GEP-NEN | 58,1 | | 50,1 | | 67,3 | |
| NEN des Magens | 5,7 | 45 | 5,5 | 64 | 5,7 | 56 |
| Pankreatische NEN | 6,9 | 43 | 4,1 | 35 | 3,7 | 27 |
| NEN des Dünndarms | 25,5 | 59 | 17,7 | 70 | 21 | 64 |
| NEN des Appendix | 4,8 | 74 | 3,1 | 79 | 2 | 70 |
| NEN des Kolons | 8 | 41 | 7,4 | 53 | 7,9 | 61 |
| NEN des Rektums | 7,2 | 74 | 12,3 | 88 | 27 | 85 |
| 2. NEN des respira- torischen Systems | 21 | 54 | 31,9 | 48 | 18,3 | 36 |
| 3. CUP | 13,7 | 21 | 13,5 | 24 | 11 | 30 |

Tabelle 2: Lokalisation NEN mit 5-Jahres-Überlebensrate (aus Hauso *et al.* [9])

GEP-NEN bilden in allen drei Gruppen die häufigste Tumorentität, gefolgt von NEN des respiratorischen Systems und Karzinome unbekannten Ursprungs (Cancer of unknown primary, CUP). Die 5-Jahres-Überlebensraten zeigen sich abhängig von der Herkunft des

Ursprungsgewebes sehr heterogen und reichen von 21% bei CUPs in der Gruppe der NRC- bis 88% bei NEN des Rektums in der Gruppe der Weißen der SEER-Datenbank.

1.2.2 Klinik und Diagnostik bei NET

Bedingt durch ihre Heterogenität im Hinblick auf das Ursprungsgewebe, dessen funktionelle Aktivität und Proliferationsrate können NET eine sehr individuelle klinische Symptomatik zeigen. Die am häufigsten auftretenden Symptome bei funktionell aktiven NET sind durch die Wirkung des Hormons Serotonin bedingt: Durchfälle, Flush, Bronchospasmen sowie Rechtsherzinsuffizienz [18]. Funktionell inaktive NET zeichnen sich durch Spätsymptome wie unspezifische abdominelle Schmerzen aus.

Die Diagnostik bei NET erfolgt entsprechend der Klinik. Eine wichtige Rolle kommt der histopathologischen Untersuchung des Ursprungsgewebes zu. Neben der Bestimmung der Tumordifferenzierung und Proliferationsrate mittels Ki67-Färbung wird die Diagnose durch den Nachweis von Antikörpern gegen Chromogranin A und Synaptophysin, die in Granula von NET enthalten sein können, gesichert. Weiterhin wird die Rezeptordichte von Somatostatinrezeptoren (SSTR), vorwiegend dem Rezeptor Subtyp 2 (SSTR2), auf dem Tumorgewebe untersucht, um eine mögliche Eignung zur Bildgebung und Therapie mit (radioaktiv markierten) Somatostatinanaloga festzustellen.

Bei funktionell aktiven NEN sind die labordiagnostische Bestimmung von Serotonin im Blut oder dessen Abbauprodukt 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Urin, darüber hinaus die Bestimmung von Insulin bei Insulinomen und von Gastrin bei Gastrinomen diagnostisch richtungsweisend. Da die Plasma-Konzentration des Tumormarkers Chromogranin A bei 60-80% aller GEP-NET erhöht ist [19] und mit der Tumormasse korreliert [20], kann der Chromogranin-A-Spiegel insbesondere auch bei funktionell inaktiven GEP-NET zur Verlaufskontrolle herangezogen werden. Bei schlecht differenzierten GEP-NET und NET des respiratorischen Systems ist die Neuronenspezifische Enolase (NSE) ein Tumormarker mit hoher Aussagekraft [20].

Die apparative Diagnostik bei NET umfasst endoskopische Untersuchungen, Sonografie, Computertomografie (CT) mit und ohne Kontrastmittel, Magnetresonanztomografie (MRT), Positronen-Emissions-Tomografie/Computertomografie (PET/CT) mit radioaktiv markierten Somatostatin-Analoga sowie Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) mit Radiotraceren wie In^{111} oder $\text{Tc}^{99\text{m}}$. Sie dient neben dem Nachweis des Primärtumors der Verlaufskontrolle und der Therapieplanung insbesondere vor operativer Tumorresektion oder nuklearmedizinischen Therapieverfahren wie einer Selektiven Internen Radioembolisation (SIRT) oder PRRT.

1.2.3 Therapie von NET

Auf Grund der Heterogenität von NET gestaltet sich die Therapie äußerst komplex und vielschichtig. Daher empfehlen nahezu alle gängigen Leitlinien die Behandlung im Rahmen eines interdisziplinären Teams aus Internisten (Endokrinologen, Onkologen), Chirurgen, Nuklearmedizinern, Radiologen und Pathologen [12,21]. Die folgenden Therapieempfehlungen für NET entsprechen den aktuellen ENETS Therapieleitlinien [15-17].

1.2.3.1 Chirurgische Therapie

Der einzige kurative Ansatz in der Behandlung von NET ist die chirurgische Resektion. Diese sollte deshalb immer als Primärtherapie in Betracht gezogen werden, sofern klinisch durchführbar [22]. Wichtige Kriterien für die Entscheidung über das operative Vorgehen stellen die Größe sowie die Lokalisation des Primärtumors dar. Eine mögliche Metastasierung ist dabei ein untergeordnetes Entscheidungskriterium. Beispielsweise ist die Resektion eines Primärtumors des Jejunums auch dann grundsätzlich indiziert, wenn bereits kurativ irresektable Lebermetastasen vorhanden sind, da sich die Prognose durch die Reduktion der Gesamttumorlast verbessert [13]. Ein Vergleich zweier Patientengruppen mit NET des Dünn- und Dickdarmes ergab ein signifikant höheres

Gesamtüberleben in der resezierten (median 7,4 Jahre) im Vergleich zur nicht resezierten Gruppe (median 4,0 Jahre) [23].

Neben dem kurativen existiert auch ein palliativer operativer Therapieansatz im Sinne eines Tumordebulkings mit dem Ziel der größtmöglichen Tumorexzision (>90% der Tumormasse). Mögliche Indikationen dafür sind eine mangelnde Symptomkontrolle im Rahmen funktioneller NET oder Beschwerden in Folge einer ausgedehnten Tumorlast bei nicht funktionellen NET mit einem Progressionsfreien Überleben von über sechs Monaten [15]. Lebermetastasen stellen mit 60-90 % die häufigste Lokalisation von Fernmetastasen bei GEP-NEN dar [24]. Da die frühzeitige Behandlung von Lebermetastasen mit einem längeren Überleben einhergeht, kommt ihr in der palliativ-chirurgischen Therapie eine besondere Rolle zu [24]. Neben einer vollständigen Lobektomie- oder atypischen Leberresektion existieren lokoregionale Therapieverfahren zur Reduktion des Tumolvolumens, die im Folgenden erläutert werden. In ausgewählten Fällen und bei Nichtansprechen anderer Therapieversuche kann auch eine Lebertransplantation in Betracht gezogen werden [15].

1.2.3.2 Medikamentöse Therapie

1.2.3.2.1 Somatostatin Analoga (SSA)

Somatostatin ist ein natives Peptidhormon, das im Hypothalamus synthetisiert wird und überwiegend inhibitorisch auf die Sekretion exo- und endogener Drüsen, die gastrointestinale Motilität und die Zellproliferation wirkt. Auf der Oberfläche menschlicher Zellen werden fünf Somatostatinrezeptor (SSTR) Subtypen 1-5 exprimiert. Die Subtypen SSTR2 oder SSTR5 werden auf der Zelloberfläche von etwa 80 % aller GEP-NET überexprimiert [25]. Durch die Bindung von Somatostatin und Somatostatin-Analoga werden NET in ihrer Proliferation und sekretorischen Funktion gehemmt. Natives Somatostatin besitzt eine Halbwertszeit von unter drei Minuten, sodass für den gezielten therapeutischen Einsatz synthetische Somatostatin Analoga (SSA) mit einer längeren Halbwertszeit entwickelt wurden. Zu diesen zählen Octreotid und Lanreotid, die eine

besonders hohe Affinität zu den am häufigsten exprimierten Subtypen SSTR 2 und SSTR 5 besitzen.

SSA reduzieren über ihre inhibitorische Wirkung die Symptome, die in Zusammenhang mit NET auftreten und wirken antiproliferativ. Letzteres konnte insbesondere durch zwei prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Studien (PROMID, CLARINET) nachgewiesen werden. In beiden Studien konnte jeweils ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS) im Vergleich zur Placebo-Kontrollgruppe festgestellt werden [26,27]. Die Analyse des Langzeitüberlebens zeigte in der PROMID Studie jedoch keinen Überlebensvorteil im Vergleich zur Kontrollgruppe [28].

Abhängig von der zu erzielenden Wirkdauer erfolgt die Applikation von SSA in einer kurz- mittel- oder langwirksamen Form intravenös, subkutan oder intramuskulär.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von SSA zählen Cholelithiasis, Hyper- oder Hypoglykämien, Diarrhoen oder lokale Schmerzen an der Injektionsstelle. Weiterhin kann eine Toleranzentwicklung nach 9-12 Monaten eine Dosiserhöhung oder die Umstellung auf ein kurzwirksames Präparat mit kürzeren Applikationsabständen notwendig machen [25].

1.2.3.2.2 Interferon Alpha (INF- α)

Interferon Alpha (INF- α) bezeichnet eine Gruppe endogener Proteine, die antiviral, immunomodulatorisch und antiproliferativ wirken. Ein antiproliferativer Effekt auf gastrointestinale NET durch rekombinantes INF- α wurde erstmals 1983 nachgewiesen [29]. Weiterhin wurde eine inhibitorische Wirkung auf die endo- und exogene Sekretion funktionell aktiver NET unter INF- α Therapie beobachtet. Durch die induzierende Wirkung auf das Immunsystem geht die Therapie mit INF- α häufig mit grippeähnlichen Symptomen einher. Da im Vergleich zur Therapie mit SSA deutlich häufiger Nebenwirkungen auftreten, wird die Therapie mit INF- α nur als Zweitlinientherapie oder in Kombination mit SSA empfohlen [15].

Während in einer Studie ein verlangsamtes Tumorwachstum unter Kombinationstherapie mit SSA beobachtet werden konnte [30], zeigte sich in weiteren Studien kein Vorteil in Bezug auf das PFS [31,32]. Es konnte lediglich eine leicht verbesserte Symptomkontrolle

durch die Kombination beider molekular zielgerichteter Medikamente festgestellt werden, die jedoch mit einer höheren Rate an Nebenwirkungen einherging [32].

1.2.3.2.3 Weitere molekular zielgerichtete Therapien

Neben der Therapie mit SSA oder INF- α bilden Tyrosinkinaseinhibitoren wie Sunitinib eine weitere Möglichkeit der zielgerichteten molekularen Therapie, insbesondere für pankreatische NET. Durch die Inhibition membranständiger PDGF- (Platelet derived growth factor) und VEGF (Vascular endothelial growth factor) -Rezeptoren hemmen sie die Gefäßneubildung in den Tumorzellen. Eine Phase-III-Studie konnte ein signifikant höheres PFS unter Behandlung mit Sunitinib bei Patienten mit pankreatischen NET nachweisen [33]. Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Sunitinib zählen Diarrhoe, Übelkeit und Müdigkeit.

Ebenfalls für die Erstlinientherapie pankreatischer NET zugelassen ist der mTOR-Inhibitor Everolimus. Durch Inhibition der intrazellulären Serin/Tyrosinkinase mTOR hemmt Everolimus die Gefäßneubildung und die Proliferation von Tumorgewebe. Die Zulassung erfolgte im Rahmen der RADIANT-III Studie, die ein signifikant längeres PFS bei Patienten mit pankreatischem NET unter Therapie mit Everolimus darstellen konnte [34]. Everolimus stellt eine mögliche Erstlinientherapie für pankreatische NET und NEN des respiratorischen Systems dar, sofern keine Indikation für SSA oder eine Chemotherapie gegeben ist. Bei Patienten mit NEN des Dünndarms wird Everolimus als Zweit- oder Drittlinientherapie eingesetzt [15].

Der monoklonale Antikörper Bevacizumab hemmt durch die Bindung an den VEGF-Rezeptor ebenfalls die Gefäßneubildung und erweitert das Spektrum der molekular zielgerichteten Therapien. In einer Phase-III-Studie mit 427 Patienten konnte allerdings kein signifikanter Unterschied der Therapie mit SSA und INF- α (medianes PFS 15,4 Monate) im Vergleich zur Therapie mit SSA und Bevacizumab (medianes PFS 16,6 Monate) festgestellt werden. Eine antiproliferative Wirkung wurde jedoch unter beiden Kombinationstherapien beobachtet [35].

1.2.3.2.4 Chemotherapie

Eine systemische Chemotherapie ist insbesondere bei Patienten mit pankreatischen NET oder Grad 3 NET und NEC indiziert, die therapierefraktär gegenüber molekular zielgerichteten Therapien sind. G1 und G2 NET des übrigen Gastrointestinaltraktes sprechen auf Grund ihrer geringeren Proliferationsrate schlecht auf Chemotherapien an. Bei pankreatische NET erwiesen sich Polychemotherapien mit einer Kombination aus Streptozotocin mit 5-Fluoruracil oder Streptozotocin mit Doxorubicin als effektiv. Die Ansprechraten variieren abhängig von Studiendesign und Kombination der Chemotherapeutika zwischen 39 und 69 % [36,37]. Im Hinblick auf eine spätere PRRT sollte bei der Therapie mit Streptozotocin eine mögliche Chemotherapie-induzierte Nephropathie berücksichtigt werden.

Bei aggressiveren Grad NET/NEC sowie bei undifferenzierten klein- und großzelligen NECs konnte mittels Kombination von Etoposid und Cisplatin eine gute Ansprechrates von 67% erzielt werden [38].

1.2.3.3 Lokal Ablative Verfahren

1.2.3.3.1 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

In Europa und in den USA weisen 72-91 % aller Patienten mit GEP-NET bei Erstdiagnose Fernmetastasen auf [24]. Die Leber stellt dabei die häufigste Lokalisation von Fernmetastasen dar [24]. Lebermetastasen werden im Gegensatz zu hepatischem Gewebe fast ausschließlich arteriell durch die Arteria hepatica perfundiert. Dieses Versorgungsprinzip macht man sich bei der Transarteriellen Chemoembolisation (TACE) zu Nutze. In der intraarteriellen Angiographie bzw. interventionellen Angiographie werden Chemotherapeutika und Embolisationsmittel in die intrahepatischen arteriellen Tumorgefäße appliziert. Die daraus resultierende lokale Ischämie und die erhöhte Konzentration des Chemotherapeutikums führen zu einer selektiven lokalen Nekrose der intrahepatischen Metastasen.

Da die Unversehrtheit von intaktem Lebergewebe von zentraler Bedeutung ist, stellen eine Tumorinvasion oder ein Verschluss der Pfortader mögliche Kontraindikationen für eine TACE dar. Die häufigste Nebenwirkung der TACE ist das Postembolisationssyndrom (PES), das durch Übelkeit, Fieber und abdominelle Schmerzen gekennzeichnet ist. Eine Wiederholung der Behandlung ist auf Grund der längeren Überlebenszeiten im Vergleich zur Monotherapie anzustreben [39]. Dies konnte unter anderem in einer retro- und prospektiven Studie gezeigt werden, in der Patienten mit einer multisequentiellen TACE ein annähernd doppelt so langes Überleben (Mittelwert 785 Tage) zeigten wie die Vergleichsgruppe mit Monotherapie (Mittelwert 382 Tage) [40].

1.2.3.3.2 Perkutane Ethanol-Injektion (PEI)

Die Perkutane Ethanol-Injektion (PEI) spielt bei der Behandlung von Lebermetastasen bei NET auf Grund mangelnder größerer Therapiestudien und schlechter Steuerbarkeit nur eine untergeordnete Rolle. Bei diesem Verfahren wird unter sonographischer Kontrolle hochprozentiger Alkohol zur Nekroseinduktion in den Tumor injiziert. Eine PEI kann einfach und mehrfach an verschiedenen Tumorlokalisationen durchgeführt werden. Die Komplikation der Diffusion in das gesunde Lebergewebe ist jedoch nur schlecht steuerbar. Darüber hinaus ist die maximale Größe des zu behandelnden Tumors auf <3 cm limitiert [41]. Darüber hinaus sind bisherige Studien zur PEI von Lebermetastasen bei NET bedingt durch ihre kleinen Fallzahlen (5 bzw. 2 Patienten) nur begrenzt aussagekräftig [42,43].

1.2.3.3.3 Radiofrequenzablation (RFA)

Die Radiofrequenzablation (RFA) ist eine minimal invasive Methode zur gezielten thermischen Ablation von Lebermetastasen. Bei dem Verfahren wird eine mono- oder bipolare Sonde unter sonographischer oder angiographischer Positionskontrolle ins Zentrum der Metastase eingebracht und anschließend mit einem Wechselstrom von 350-480 kHz erhitzt [44]. Im umliegenden Tumorgewebe kann so in einem Umfang von bis zu

5 cm ein gezielter Zelluntergang induziert werden [45]. Der Einsatz einer RFA muss im Einzelfall gegenüber der Möglichkeit einer operativen Resektion und anderen lokal ablativen Therapieansätzen (TACE, PEI, Selektive Interne Radiotherapie (SIRT)) abgewogen werden. Blutungen stellen die häufigste Komplikation der RFA dar. Insgesamt beträgt die Komplikationsrate etwa 3-7 % [45,46].

1.2.3.3.4 Selektive Interne Radiotherapie (SIRT)

Im Rahmen der Selektiven Internen Radioembolisation (SIRT) erfolgt durch selektives Einbringen radioaktiver ⁹⁰Yttrium beladener Mikrosphären in vorwiegend arteriell perfundierten Lebermetastasen eine endogene Bestrahlung mit dem Betastrahler Yttrium-90. Die Indikation für eine SIRT ist gegeben, wenn sich chirurgische Verfahren, andere lokal ablative Therapien oder eine Chemotherapie als kontraindiziert oder nicht erfolgreich erwiesen haben. Der therapeutische Effekt beruht neben der interstitiellen Strahlentherapie auch in geringerem Ausmaß auf einer arteriellen Mikroembolisation des hypervaskularisierten Tumors. Die häufigsten Nebenwirkungen stellen ein epigastrisches Druckgefühl, Übelkeit und Erbrechen dar [47]. In mehreren Studien zeigt sich ein positiver Effekt einer Kombinationstherapie aus SIRT und Chemotherapie im Vergleich zur Monochemotherapie [48,49]. In einer prospektiven Studie konnte bei 20% der zuvor lebergesunden Patienten nach SIRT die Entwicklung eines Ikterus und oder leichten Aszites beobachtet werden [50].

1.2.3.4 Peptid- Radionuklid-Rezeptor-Therapie (PRRT)

Die Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) mit radioaktiv markierten Somatostatin-Analoga wie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE wird in der Behandlung von NET bereits seit über 30 Jahren erfolgreich angewandt [51-53]. Insbesondere bei Patienten mit metastasierten, Somatostatinrezeptor exprimierenden GEP-NET ist sie eine etablierte

Zweitlinientherapieoption nach zuvor erfolgloser medikamentöser Therapie [15,54]. Das Therapieprinzip der PRRT beruht auf der Überexpression von Somatostatinrezeptoren auf der Zelloberfläche der NET. Nach Bindung eines radioaktiv markierten Somatostatin-Analogons und die anschließende Internalisierung des peptidgebundenen Radionuklides wird durch die endogene Bestrahlung ein gezielter Zelluntergang induziert. Die intravenöse Applikation von ^{177}Lu -DOTATATE erfolgt entsprechend aktueller Leitlinien in 3 bis 5 Zyklen. Zunehmend erfolgt auch der Einsatz als Salvage Therapie mit weiteren Therapiezyklen.

Auf Grund ihrer hohen Affinität zum Somatostatinrezeptor SSTR2 werden die Somatostatin Analoga DOTA-TATE und DOTA-TOC heute am häufigsten im Rahmen der PRRT eingesetzt [55]. Als Radionuklide werden der β -Strahler $^{90}\text{Yttrium}$ oder der kombinierte β - und γ - Strahler $^{177}\text{Lutetium}$ verwendet (siehe Tabelle 3).

| Radionukleotid | Halbwertszeit [d] | max. β -Energie [MeV] | max. Reichweite [mm] | γ -Energie [keV] |
|------------------------------------|-------------------|-----------------------------|----------------------|-------------------------|
| Yttrium-90 [^{90}Y] | 2,76 | 2,28 | 11 | - |
| Lutetium-177 [^{177}Lu] | 6,73 | 0,5 | 2 | 113/208 |

Tabelle 3: Physikalische Charakteristika $^{90}\text{Yttrium}$ und $^{177}\text{Lutetium}$ (Poeppel *et al.* [56])

Zu den häufigsten akuten Nebenwirkungen der PRRT zählen Übelkeit (25%), Erbrechen (10%) und (abdominelle) Schmerzen (10%) [52]. Subakute Nebenwirkungen sind eine reversible Alopezie (62%) sowie Nephro- und Hämatotoxizität. Die Nieren und das Knochenmark stellen auch die therapielimitierenden Organe der PRRT dar. Zum Schutz des Nierenparenchyms erfolgt leitliniengerecht eine nephroprotektive Co-Infusion positiv geladener Aminosäuren (Lysin und Arginin) vor und zeitgleich zur PRRT. Diese hemmen die Reabsorption des Radiopharmakons und reduzieren somit die absorbierte Strahlung im Nierenparenchym [57-59].

Im Folgenden wird die Abkürzung PRRT synonym für die Therapie mit ^{177}Lu -DOTATATE verwendet. Im Rahmen der Zulassungsstudie für die Therapie mit ^{177}Lu -DOTATATE

(NETTER-1) konnte ein deutlich längeres PFS bei Patienten mit einer Kombinationstherapie aus langwirksamem Somatostatin Analogon (LAR) und ^{177}Lu -DOTATATE im Vergleich zur Monotherapie mit einem LAR festgestellt werden [60]. In einer kürzlich veröffentlichten prospektiven Studie mit 200 Patienten zeigte sich bei allen Patienten mit einer absorbierten Nierendosis von ≥ 23 Gy nach PRRT ein längeres Gesamtüberleben gegenüber Patienten, die diesen Wert nicht erreichten [61]. Wie diese Studie versucht auch die vorliegende Studie den Stellenwert einer individuellen Dosimetrie als Instrument der „Theranostik“ in der Nuklearmedizin zur Therapieoptimierung im Rahmen der PRRT zu bestimmen.

1.3 Fragestellung der Arbeit

Die Frage nach Toxizität, Effektivität und Überleben bei Patienten mit metastasierten, progredienten NET nach Salvage PRRT mit ^{177}Lu DOTA-octreotate im Sinne der Theranostik wurde bisher überwiegend auf Basis einer planaren Dosimetrie beantwortet [62]. Die SPECT basierte Dosimetrie ist der planaren im Hinblick auf die Genauigkeit insbesondere bei Organen, die sich in der zweidimensionalen Darstellung überlagern, überlegen [63]. Die vorliegende Dissertationsarbeit hat es sich zum Ziel gesetzt, die Toxizität und Effektivität sowie das Überleben nach einer Salvage PRRT unter Berücksichtigung einer SPECT basierten Dosimetrie von Nieren und Tumorerläsionen bei intensiv vorthapierten Patienten mit metastasierten, progredienten NET zu evaluieren. In diesem Rahmen soll auch die Frage diskutiert werden, welchen Stellenwert eine individuelle Dosimetrie im Hinblick auf eine theranostische Therapieplanung besitzt. Weiterhin soll der Zusammenhang zwischen prätherapeutischen SUV (standardized uptake value) max- und SUVmean-Werten in der PET/CT und der mittleren absorbierten Tumordosis untersucht werden. Zuletzt soll der Einfluss klinischer Faktoren und Laborparameter auf das Gesamtüberleben der Patienten beurteilt werden.

2. Methodik

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Entsprechend aktueller Leitlinien [15,54] bilden folgende Kriterien die Grundlage für die Durchführung einer PRRT:

| Einschlusskriterium | Wert/Beschreibung |
|--|--|
| Krenning Score | 3-4 (intensivere Tracer Aufnahme als Leber/Milz) |
| Radiologisch bestätigter Progress in ⁶⁸ Ga-DOTATATE PET/CT und oder MRT | RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) 1.1 |
| Nierenfunktion Glomeruläre Filtrationsrate Kreatinin Nierenfunktionsszintigrafie | > 90 ml/min < 2-fache des oberen Grenzwertes normwertige ^{99m} Tc-MAG3 TER ¹ |
| Labor Thrombozyten Leukozyten Erythrozyten | > 80 x 10 ³ /μl > 3 x 10 ³ /μl > 3 x 10 ⁶ /ml |
| ECOG Status ² | ≤ 2 |
| Lebenserwartung | ≥ 3 Monate |
| Einverständniserklärung | vor Therapie |
| ¹ TER = Tubuläre Extraktionsrate; ² Eastern Cooperative Oncology Group | |

Tabelle 4: Einschlusskriterien für eine PRRT

Das obligate Einschlusskriterium für diese Studie stellte die PRRT mit ^{177}Lu -DOTATATE im Rahmen der sogenannten Salvage-Situation dar. Die Salvage-Situation beschreibt in diesem Zusammenhang die Applikation mindestens eines weiteren Therapiezyklus (Salvage PRRT) nach Abschluss von bereits vier initial durchgeführten PRRT Zyklen und einem anschließendem Krankheitsprogress. Zu Beginn dieser retrospektiven Studie wurden von 427 Patienten mit mindestens einem PRRT Zyklus ^{177}Lu -DOTATATE 56 Patienten ausgewählt, die im Zeitraum von August 2006 bis Mai 2018 eine Salvage PRRT in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München erhalten haben. 21 Patienten, die in diesem Zeitraum eine PRRT mit ^{90}Y erhalten oder keine SPECT Bildgebung erhalten haben, wurden aus der Studie ausgeschlossen (siehe Abb.1).

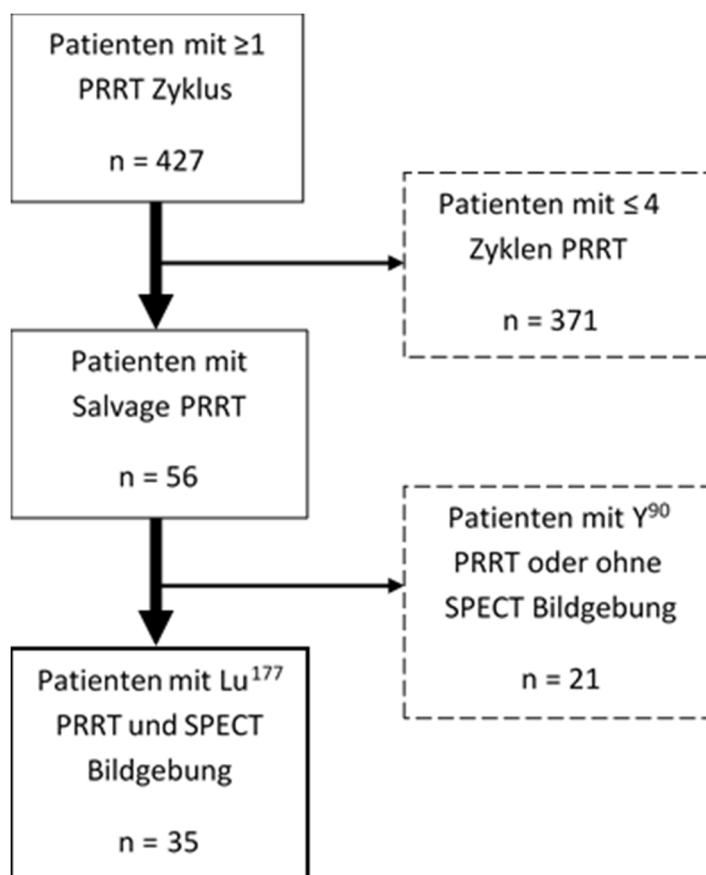


Abbildung 1: Patientenauswahl Flussdiagramm

2.2 Patientenkollektiv

Durch die oben beschriebenen Auswahlkriterien wurden insgesamt 35 Patienten (25 männliche und 10 weibliche) in diese Studie eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der ersten PRRT hatten die Patienten ein medianes Alter von 63 ± 9 (Standardabweichung) Jahren (siehe Tabelle 5). Die Durchführung der Studie erfolgte in Übereinstimmung mit den Grundlagen der Erklärung von Helsinki und mit der Genehmigung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät des Klinikums der Universität München (Zulassungsnummer: 19-027). Alle eingeschlossenen Patienten wurden zu Beginn mit vier PRRT Zyklen therapiert und zeigten nach initialem Therapieansprechen im weiteren Verlauf eine radiologisch bestätigte Krankheitsprogression. Das Kollektiv erhielt daraufhin insgesamt 70 Zyklen Salvage PRRT (2 Patienten 1 Zyklus, 32 Patienten 2 Zyklen, ein Patient 4 Zyklen). Die durchschnittliche applizierte Aktivität über alle Therapiezyklen betrug 44 (33,5-47) GBq. Die Patienten wurden im Zeitraum von Mai 2008 bis Januar 2018 in der Klinik- und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums München behandelt.

Der Gastrointestinaltrakt stellte mit 25 Fällen (71,4%) die häufigste Lokalisation des Primärtumors dar. Hierbei entfielen 23 Lokalisationen auf den Dünndarm, eine auf den Magen und eine auf das Rectum. Die Lunge wies mit fünf Fällen (14,3%) die zweithäufigste Lokalisation des Primarius auf. In einem Patienten (2,9%) wurde ein Paragangliom als Primärtumor identifiziert. In den übrigen 4 Fällen (11,4%) blieb der Ursprung des Primarius unbekannt (CUP). Der Ki67 Index betrug bei sieben Patienten $< 2\%$, bei 22 Patienten zwischen 2 und 20 % und war bei den übrigen Patienten nicht bestimmbar. Zu Beginn der PRRT waren bei 31 Patienten (88,6%) Metastasen in der Leber, bei 12 Patienten (34,3%) Lymphknotenmetastasen, bei ebenfalls 12 Patienten (34,3%) Knochenmetastasen und bei sieben Patienten (19,4%) Metastasen im Peritoneum nachweisbar.

| | |
|---|--------------|
| Patientenanzahl Gesamt | 35 |
| Geschlecht | |
| Männlich (%) | 25 (71,4) |
| Weiblich (%) | 10 (28,6) |
| Alter (Jahre) median (range) | 62,5 (45-81) |
| Zyklen insgesamt median (range) | 6 (5-8) |
| Kumulative Aktivität (GBq) median (range) | 44 (33,5-47) |
| Primärtumor Lokalisation | |
| Dünndarm (%) | 23 (65,7) |
| Lunge (%) | 5 (14,3) |
| CUP ¹ (%) | 4 (11,4) |
| Rectum (%) | 1 (2,9) |
| Magen (%) | 1 (2,9) |
| Paragangliom (%) | 1 (2,9) |
| Ki-67 Proliferationsindex | |
| < 3% | 7 (20,0) |
| 3-20 % | 22 (62,9) |
| Nicht angegeben | 6 (17,1) |
| Metastasen Lokalisation (Beginn PRRT) | |
| Leber (%) | 31 (88,6) |
| Lymphknoten (%) | 12 (34,3) |
| Kochen (%) | 12 (34,3) |
| Peritoneum (%) | 7 (14,3) |
| ¹ CUP: cancer of unknown primary | |

Tabelle 5: Patientencharakteristika

Die Entscheidung über die Einleitung einer spezifischen Therapie jedes in diese Studie eingeschlossenen Patienten wurde in einem interdisziplinären Tumorboard getroffen und in regelmäßigen Abständen reevaluiert. Durch das resultierende multimodale

Therapiekonzept erhielten einige der Patienten vor und/oder nach PPRT weitere Therapien im Rahmen ihrer Grunderkrankung. Die Art dieser Therapien und die Anzahl der behandelten Patienten sind in Tabelle 6 dargestellt.

| | Therapien vor PPRT | Therapien nach initialer und vor Salvage PPRT | Therapien nach Salvage PPRT |
|--|--------------------|---|-----------------------------|
| Chirurgische Eingriffe | 23 (65,7%) | 9 (25,7%) | - |
| Biotherapie | 22 (62,9%) | 5 (14,3%) | - |
| Lokale Therapien (RFA, TACE, SIRT) | 12 (34,3%) | 9 (25,7%) | 3 (8,6%) |
| Chemotherapie | 2 (5,7%) | 1 (2,9%) | 7 (20,0%) |
| Everolimus | - | 1 (2,9%) | 10 (28,6%) |
| Protein Kinase Inhibitor/ Bevacizumab | - | - | 8 (22,7%) |
| Radiotherapie | 2 (5,7%) | 3 (8,6%) | 1 (2,9%) |
| Therapie Knochenmetastasen (Bisphosphonate/ Denosumab) | 7 (20,0%) | 5 (14,3%) | 4 (11,4%) |

Tabelle 6: Therapien vor und nach PPRT

2.3 PPRT mit ¹⁷⁷Lu DOTA-octreotate

Die Therapie mit ¹⁷⁷Lu DOTA-octreotate erfolgte, soweit nicht anders indiziert, mit der empfohlenen Standarddosis von 7,4 GBq in Intervallen von 10 bis 12 Wochen. Am ersten Tag des 4- bis 5-tägigen stationären Aufenthaltes erhielten die Patienten ca. 30 Minuten vor Beginn der Therapie intravenös (i.v.) eine nephroprotektive Lösung. Diese bestand aus positiv geladenen Aminosäuren (2,5% Lysin und 2,5% Arginin gelöst in 1 l 0,9% NaCl; Flussrate ca. 375 ml/h) und wurde über einen Zeitraum von ca. 2 Stunden appliziert. Ebenfalls 30 Minuten vor Therapie erfolgte eine orale Antiemese mit 50 mg Prednisolon und 4 mg Ondansetron. Die Verabreichung des Radionukleotid ¹⁷⁷Lu DOTA-octreotate mit

einer Standardaktivität von 7,4 GBq erfolgte anschließend i.v. über einen Perfusor in einem Zeitraum von etwa 10 Minuten.

Für die Nachkontrolle verblieben die Patienten weitere drei bis vier Tage auf der Therapiestation K0 der Klinik- und Poliklinik für Nuklearmedizin der LMU. Dort erfolgten neben der regelmäßigen Überprüfung der Vitalparameter tägliche Laborwertkontrollen, die Bestimmung von Tumormarkern sowie planare und SPECT/CT Aufnahmen.

¹⁷⁷Lutetium wurde von der Isotope Technologies Garching GmbH (Garching, Deutschland) bereitgestellt. Das Somatostatin Analogon DOTA⁰,TYR³-octreotate wurde bei ABX advanced biochemical compounds (Dresden, Deutschland) erworben. Die Konjugation von ¹⁷⁷Lu und DOTA⁰,TYR³-octreotate erfolgte im radiochemischen Labor der Nuklearmedizin LMU wie zuvor beschrieben [64,65]. Die radiochemische Reinheit vor Anwendung betrug ≥98%.

2.4 Nachuntersuchungen nach PRRT

Im Rahmen der Nachuntersuchungen wurden 2 und 6 Wochen nach Verabreichung des Radionukleotids ambulant die Blutwerte (Kleines Blutbild, Kreatinin, Kalium, Gerinnung, Tumormarker) überprüft. Weiterhin erfolgte 3 Monate nach Therapie und in 6-monatigen Abständen eine Bildgebung mittels ⁶⁸Ga-DOTATATE PETCT, um das Therapieansprechen und den Krankheitsverlauf zu beurteilen. ⁶⁸Gallium wurde zuvor im Radiopharmazie-Zentrum der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der LMU München im GMP (Good Manufacturing Practice) - Standard hergestellt. Dort erfolgte ebenfalls die Konjugation mit DOTA⁰,TYR³-octreotate wie zuvor beschrieben [66].

Etwa 60 Minuten vor Beginn der Bildgebung wurden den Patienten 20 mg Furosemid und 200 MBq ⁶⁸Ga-DOTATATE i.v. appliziert. Die prä- und posttherapeutische Ganzkörper ⁶⁸Ga-DOTATATE PETCT Bildgebung erfolgte an einem Siemens Biograph 64 TruePoint PET/CT Scanner (Siemens Medical Solutions) mit 3 Minuten Aufnahmezeit pro Bettposition.

2.5 SPECT Bildgebung und Dosimetrie

Für die Dosimetrie wurden SPECT Aufnahmen einer zweiköpfigen Symbia T2 SPECT/CT oder einer E.CAM SPECT System (jeweils Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) über das ganze Abdomen verwendet. Die Aufnahmen wurden 24, 48 und 72 Stunden nach Applikation des Radionukleotids mit einer Aufnahmezeit von 15 Minuten generiert. Für die anatomische Korrelation und Schwächungskorrektur im Rahmen der quantitativen SPECT Rekonstruktion wurde das diagnostische CT aus dem prätherapeutischen PET/CT verwendet (rigid-body co-registration PMOD Version 3.609, PMOD Technologies, Zürich, Schweiz). Für die Rekonstruktion wurde ein MAP Algorithmus mit einem „penalty-factor“ von 0,001 bei 20 Iterationen und 16 Subsets gewählt. Dieser beinhaltete weiterhin eine Streukorrektur und einen „Auflösungsausgleich“ (resolution recovery) (siehe Abbildung 2). Um die absorbierten Dosiswerte abzuschätzen, wurden manuell VOIs (Volume of Interest) mit einer Isocontur mit einem Treshold von 30% um die Nieren und Metastasen eingezeichnet (PMOD Version 3.609) (siehe Abbildung 3). Die absorbierte Strahlendosis wurde mit einer monoexponentiellen Zeit-Aktivitätskurve zu drei Messzeitpunkten bestimmt [67]. Falls weniger als drei Messpunkte vorhanden waren, wurde, entsprechend der Methode von Garske *et al.* [68], der späteste verfügbare Zeitpunkt zusammen mit der effektiven Halbwertszeit des vorangegangenen Zyklus für die Abschätzung der Dosis angewandt. Nierenvolumina und -massen wurden anhand des prätherapeutischen diagnostischen CTs deliniert und berechnet. Tumolvolumina und -massen wurden auf Basis der VOIs berechnet. Für die abschließenden Dosisberechnungen wurden die zeitintegrierten Nieren- und Tumoraktivitäten mit einem masseskalierten s-Faktor multipliziert, wie bereits von unserer Arbeitsgruppe um Delker *et al.* beschrieben [69,70].

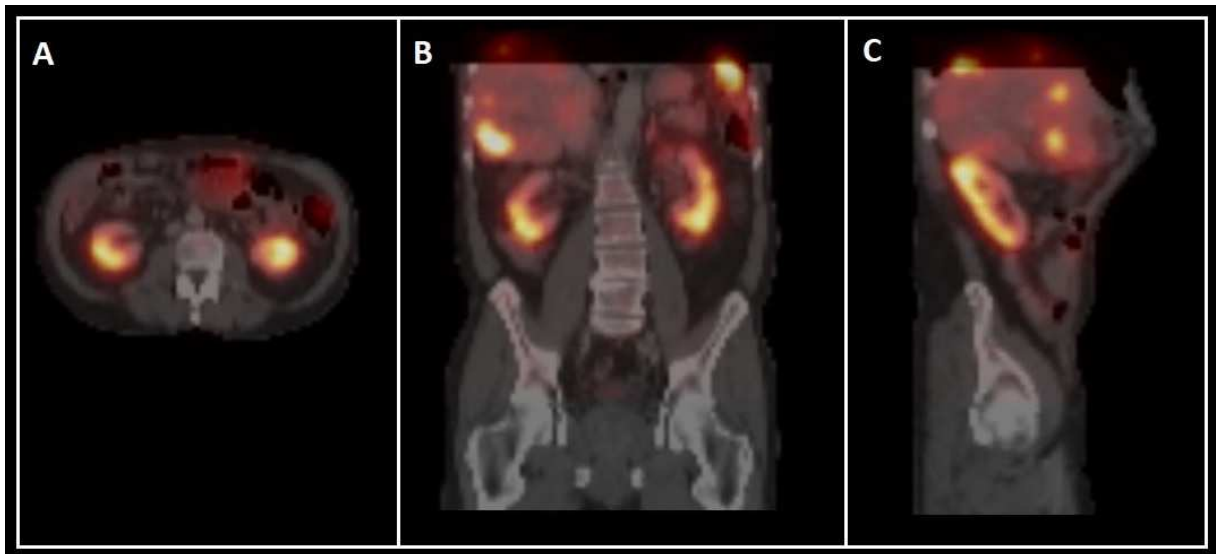


Abbildung 2: Fusioniertes SPECT mit CT (A: axial, B: coronal, C: sagittal)

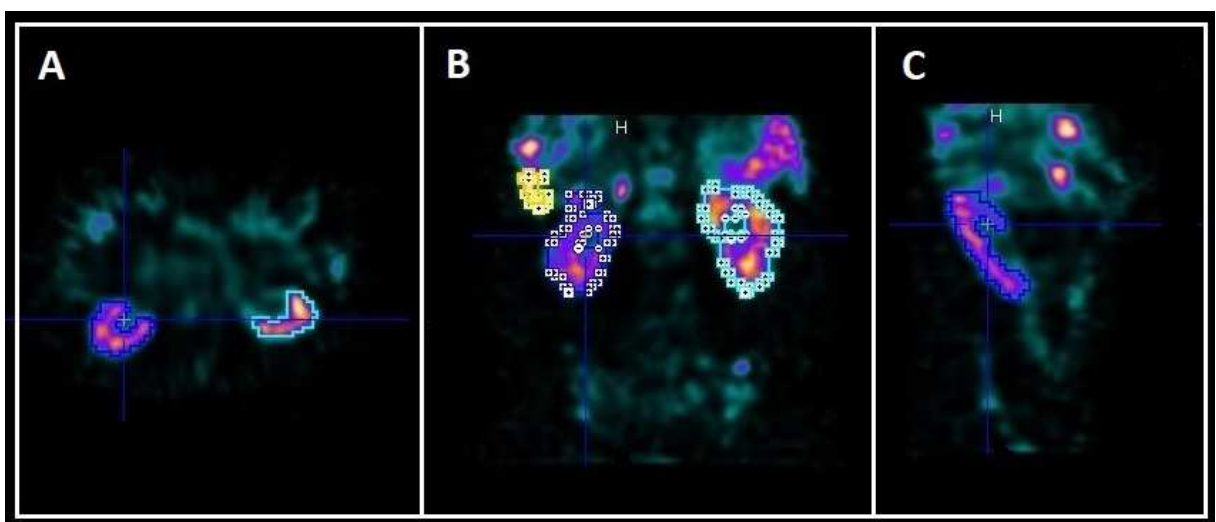


Abbildung 3: Delinierung VOIs in SPECT/CT (A: axial, B: coronal, C: sagittal)

2.6 Evaluation Toxizität

Die Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 2017 dienen als Grundlage für die Evaluation der Laborparameter. Die Bestimmung der Blutwerte

erfolgte einen Tag vor PRRT, während des stationären Aufenthaltes und 2 und 6 Wochen nach Therapie ambulant.

Die Nierenfunktion wurde anhand der Werte für Kreatinin im Plasma und einer Nierenfunktionsszintigrafie mit ^{99m}Tc MAG3 vor Therapie eingeschätzt. Die errechnete Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) normiert auf die Standardkörperoberfläche ($1,73 \text{ m}^2$) und die tubuläre exkretorische Rate (TER) dienten dabei als Grundlage. Die Nierenfunktionsszintigrafie erfolgte an einer ein-köpfigen Gammakamera (Siemens E.Cam, Siemens; Erlangen, Deutschland) mit einem hochauflösenden Kollimator in mittlerem Energiefenster wie zuvor beschreiben [71]. Der jährliche Abfall der TER wurde auf den unteren Grenzwert normiert und mittels linearer Regression ermittelt.

2.7 Statistische Auswertung

Sämtliche statistischen Auswertungen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS (Scientific Package for Social Science Version 25; IBM; Chicago, IL, USA) durchgeführt. Zahlenwerte wurden in Abhängigkeit des Datenniveaus als Median, Mittelwert mit SD (Standardabweichung) oder Mittelwert mit S.E.M. (standard error of the mean) angegeben. Ein p-Wert <0.05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

Korrelationen wurden mit Hilfe von Spearmans Rank-, Log-Rank- oder Pearson's Chi-Quadrat-Test ermittelt.

Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden mit der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier berechnet. Das Überleben eines Patienten diene als primärer Endpunkt, der Zeitpunkt des letzten Kontaktes als zensiertes Ereignis. Zum Vergleich verschiedener Kaplan-Meier-Kurven wurde der Log-Rank-Test herangezogen. Zum Vergleich zweier Gruppen wurde ein unverbundener t-Test angewandt. Die mediane Nachbeobachtungszeit und das mediane Gesamtüberleben wurden hierbei ab dem Datum des ersten PRRT-Zyklus berechnet. Das progressionsfreie Überleben wurde vom Zeitpunkt der ersten PRRT sowie nach Einleitung der Salvage-PRRT an bestimmt.

Die Auswirkung verschiedener Parameter auf das Gesamtüberleben wurde mit einer univariaten Cox Regression berechnet. Die entsprechenden Cut-off Werte wurden mit einer ROC (Receiver Operating Characteristics) -Kurve bestimmt.

3. Ergebnisse

3.1 Toxizität

3.1.1 Hämatotoxizität

Entsprechend der CTCAE 5.0 Kriterien zeigte eine Patientin (2,86%) eine Grad 3 Anämie (Hämoglobin <8,0 g/dl) nach Beendigung der Salvage Therapie. Da das Datum der Blutentnahme gleichzeitig den letzten Kontakt mit der Patientin markiert, kann nicht mit Sicherheit davon ausgegangen werden, dass diese Anämie selbstlimitierend verlief.

Der Mittelwert der Laborparameter vor Therapie wurde jeweils mit dem Mittelwert nach 4 Therapiezyklen und nach Salvage PRRT verglichen (siehe Tabelle 7). Dabei zeigte sich ein hoch signifikanter Abfall ($p < 0.001$) der medianen Leukozytenanzahl nach 4 PRRT Zyklen und einen signifikanten Abfall ($p = 0.001$) nach Salvage Therapie. Die Abnahme der medianen Anzahl der Thrombozyten war ebenfalls (hoch) signifikant. Der Abfall der medianen Erythrozytenanzahl war sowohl nach 4 Zyklen PRRT als auch nach Salvage Therapie hoch signifikant ($p < 0.001$). Der Abfall der medianen Hämoglobinwerte erreichte in keinem Vergleich das Signifikanzniveau.

Laborwerte vor und nach 4 Zyklen PRRT

| | Vor PRRT (MW \pm SD) | n= | Nach 4 Zyklen PRRT | Unterschied (%) | P-Wert ¹ |
|-------------------------------------|------------------------|----|--------------------|-----------------|---------------------|
| Leukozyten ($10^3/\mu\text{l}$) | 6.59 \pm 2.12 | 35 | 4.48 \pm 1.29 | -32.0 | < 0.001 ** |
| Erythrozyten ($10^6/\mu\text{l}$) | 4.48 \pm 0.63 | 35 | 4.11 \pm 0.54 | -8.3 | < 0.001 ** |
| Hämoglobin (g/dl) | 13.43 \pm 2.81 | 35 | 13.17 \pm 1.40 | -1.9 | = 0.506 |
| Thrombozyten ($10^3/\mu\text{l}$) | 254.86 \pm 110.57 | 35 | 167.71 \pm 50.62 | -34.2 | < 0.001 ** |
| **=p < 0.001 | | | | | |

Laborwerte vor und nach Salvage PRRT

| | Vor Salvage PRRT (MW \pm SD) | n= | Nach Salvage PRRT (MW \pm SD) | Unterschied (%) | P-Wert ¹ |
|---|--------------------------------|----|---------------------------------|-----------------|---------------------|
| Leukozyten ($10^3/\mu\text{l}$) | 6.62 \pm 2.14 | 34 | 5.08 \pm 2.01 | -23.3 | = 0.001 * |
| Erythrozyten ($10^6/\mu\text{l}$) | 4.49 \pm 0.64 | 34 | 3.89 \pm 0.70 | -13.4 | < 0.001 ** |
| Hämoglobin (g/dl) | 13.44 \pm 2.06 | 34 | 12.30 \pm 2.06 | -8.5 | = 0.21 |
| Thrombozyten ($10^3/\mu\text{l}$) | 258.62 \pm 109.94 | 34 | 200.71 \pm 93.761 | -22.4 | = 0.016 * |
| ¹ abhängiger T-Test; * p < 0.05; **p < 0.001 | | | | | |

Tabelle 7: Prä- und posttherapeutische Laborwerte nach initialer und Salvage PRRT

3.1.2 Nephrotoxizität

Es zeigte sich keine Grad 3/4 Nierentoxizität nach CTCAE 5.0 Kriterien.

Die jährliche Abnahme der TER betrug 8 ± 12 ml/min (siehe Tabelle 8). Genormt auf den unteren Grenzwert entspricht das einem jährlichen Abfall von $0,03 \pm 0,07$ beziehungsweise prozentual betrachtet $2,25 \pm 0,48$ %.

Es gab keine Korrelation zwischen der kumulativen absorbierten Nierendosis und der Abnahme der TER. Lagen initial hohe mittlere TER Werte vor, zeigte sich im Therapieverlauf eine höhere mediane Abnahme der TER ($-10,3$ ml/min/ $1,73$ m²) als bei initial niedrigen mittleren TER Werten ($-4,1$ ml/min/ $1,73$ m²).

| | Vor PRRT | Nach 4 Zyklen PRRT | Nach Salvage PRRT* |
|---|----------|--------------------|-------------------------|
| Mittlere TER | 226 | 207 | 191 |
| Mittlerer Unterer Grenzwert | 172 | 169 | 164 |
| Mittlere TER/Unterer Grenzwert | 1,31 | 1,23 | 1,17 |
| Mittlere Abnahme TER p.a. (SD) | | | - 8,337 (\pm 12,392) |
| Mittlere genormte Abnahme TER p.a. (SD) | | | - 0,0307 (\pm 0,069) |
| Mittlere genormte Abnahme TER p.a. % (SD) | | | - 0,0225 (\pm 0,048) |
| *Salvage PRRT= 5-8 Zyklen | | | |

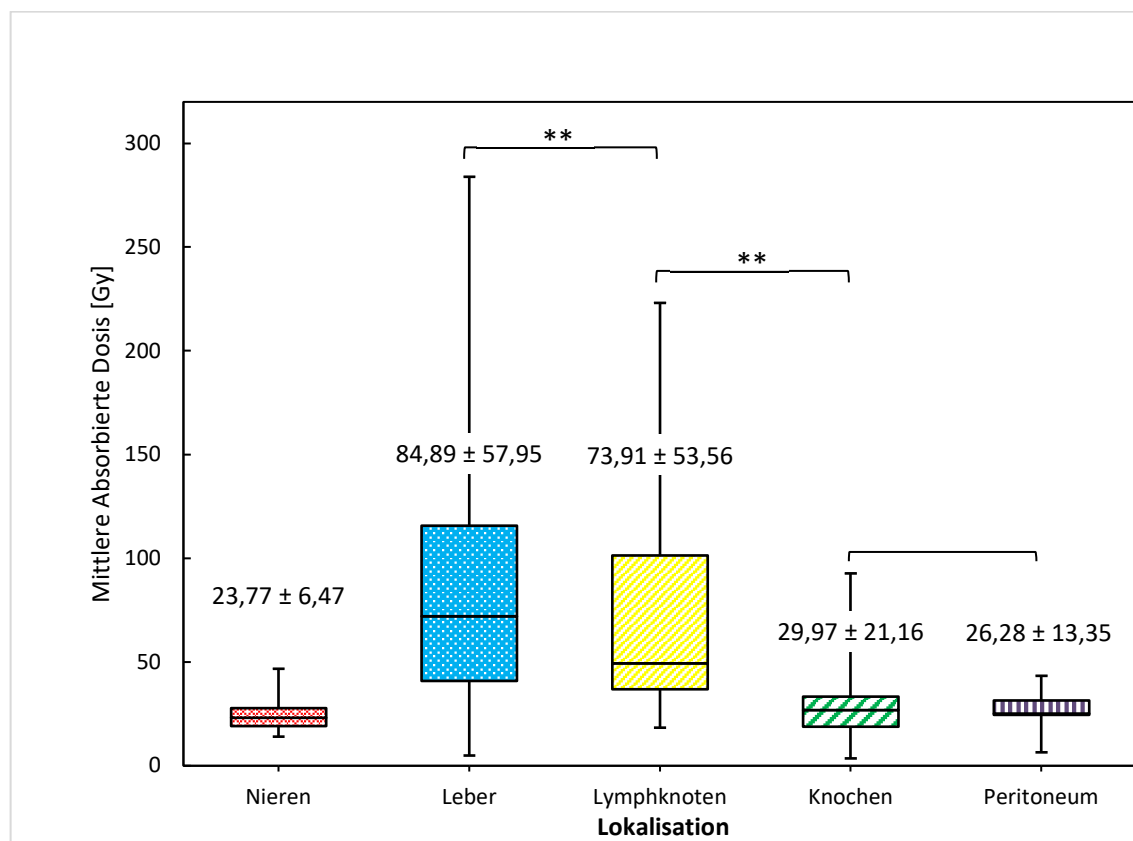
Tabelle 8: TER Werte vor und nach PRRT

3.2 Dosimetrie

In dem in dieser Studie erfassten Behandlungszeitraum von 2008 bis 2018 wurden insgesamt 210 Zyklen ¹⁷⁷Lu DOTA-octreotate appliziert. Dabei wurde in 204 Zyklen die Standardaktivität von 7,4 GBq und in sechs Zyklen eine reduzierte Aktivität von 3,7 GBq appliziert.

3.2.1 Nieren- und Tumordosis nach PRRT

Die mittlere absorbierte Nierendosis betrug $3,96 \pm 1,08$ Gy ($0,54 \pm 0,15$ Gy/GBq) pro Zyklus. Die kumulative absorbierte Nierendosis betrug $23,77 \pm 6,47$ Gy (siehe Abbildung 4). Die mittlere Tumordosis bei 204 ausgewerteten Metastasen lag bei $76,40 \pm 56,91$ Gy ($2,30 \pm 1,83$ Gy/GBq); darunter 152 Lebermetastasen (74,5%) mit einer mittleren Dosis von $84,89 \pm 57,95$ Gy, 27 Lymphknotenmetastasen (12,7%) mit einer mittleren Dosis von $73,91 \pm 53,56$ Gy, 21 Knochenmetastasen (10,3%) mit einer mittleren Dosis von $29,97 \pm 21,16$ Gy und 5 peritoneale Metastasen (2,4%) mit einer mittleren Dosis von $26,28 \pm 13,35$ Gy. Dabei konnte in einer Varianzanalyse ein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren absorbierten Dosen der verschiedenen Lokalisationen festgestellt werden ($p < 0,001$).



**

Abbildung 4: Boxplot: Kumulative Dosis: Nieren und Metastasen

Über den beobachteten Zeitraum von sechs Therapiezyklen stieg die Nierendosis im Mittel um 0,85 Gy an (siehe Abbildung 5). Die mittlere absorbierte Tumordosis zeigte im selben Zeitraum einen nicht signifikanten Abfall um 3,25 Gy ($p=0,23$). Zwischen dem Anstieg der Nieren- und dem Abfall der Tumordosis bestand eine starke inverse Korrelation: Spearman Koeffizient $-0,987$ ($p=0,005$).

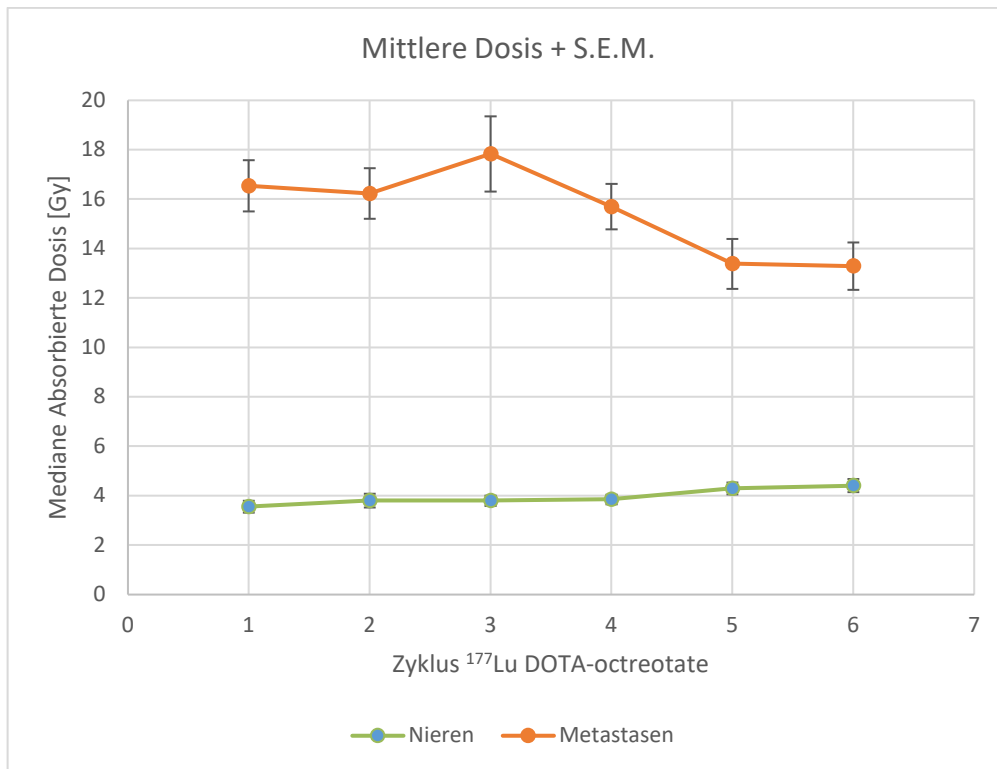


Abbildung 5: Mittlere absorbierte Dosis: Nieren und Metastasen über 6 Zyklen PRRT

3.2.2 Korrelation SUV vor PRRT und vor Salvage PRRT mit Dosis Tumoren

Der Zusammenhang zwischen SUVmax- bzw. SUVmean-Werten im prätherapeutischen PET/CT und der absorbierten Gesamtdosis in den entsprechenden Tumorkläsionen wurde für 181 Kläsionen nach Pearson korreliert. Im Krankheitsverlauf neu aufgetretene Kläsionen wurden von dieser Analyse ausgeschlossen. Die Korrelation ergab einen

Korrelationskoeffizienten von 0,50 für die SUV max und von 0,49 für die SUV mean Werte, jeweils mit einem $p < 0,001$ (siehe Abbildung 6).

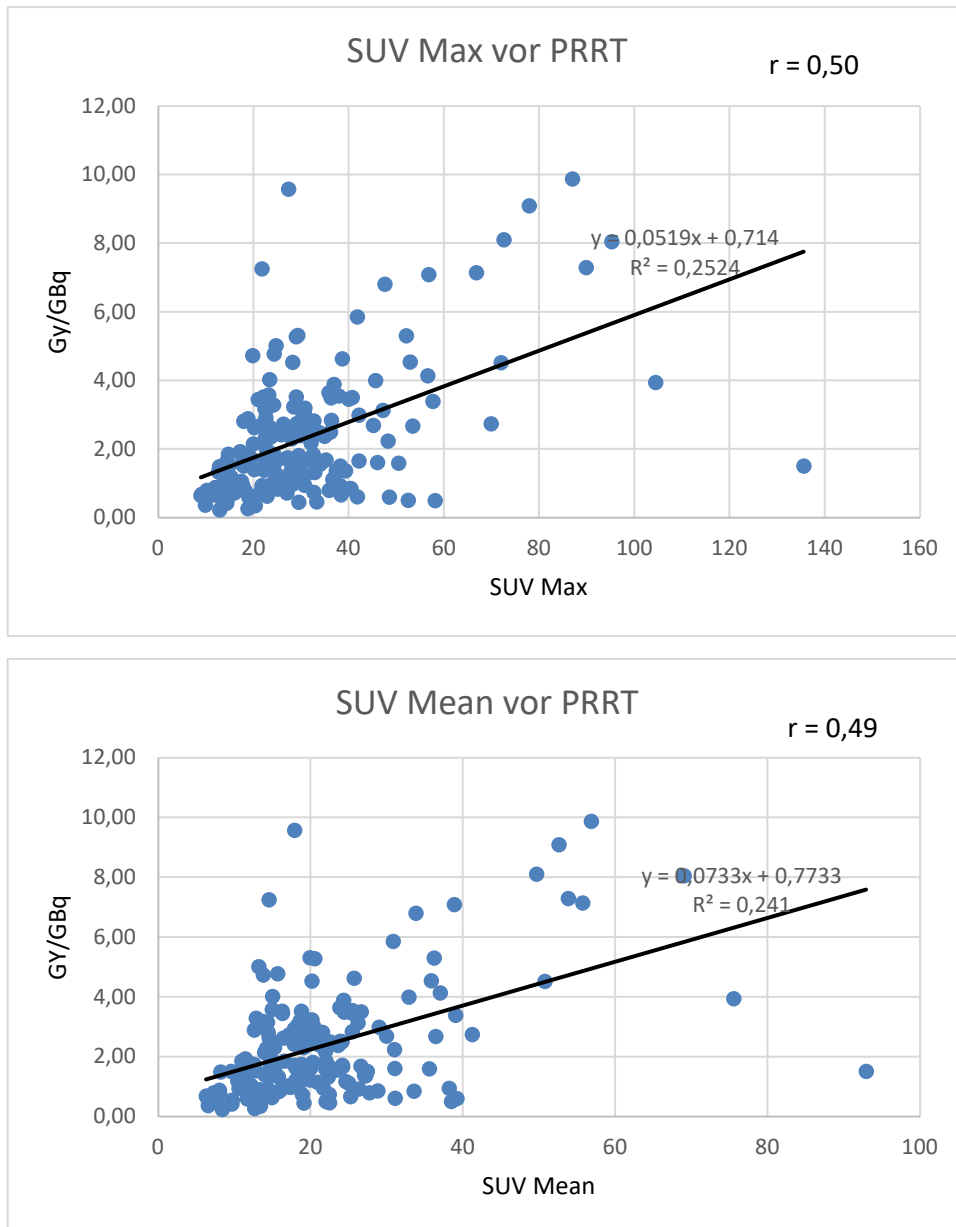


Abbildung 6: Korrelation SUV Max/SUV Mean vor PRRT mit Tumordosis

Eine weitere Korrelationsanalyse wurde für die SUVmax- bzw. SUVmean-Werte und die entsprechenden absorbierten Dosiswerte von 136 Tumoreläsionen vor Salvage PRRT durchgeführt. Die Korrelation war ebenfalls signifikant ($p < 0,05$) und betrug für SUV max $r = 0,48$ und $r = 0,39$ für SUV mean (siehe Abbildung 7).

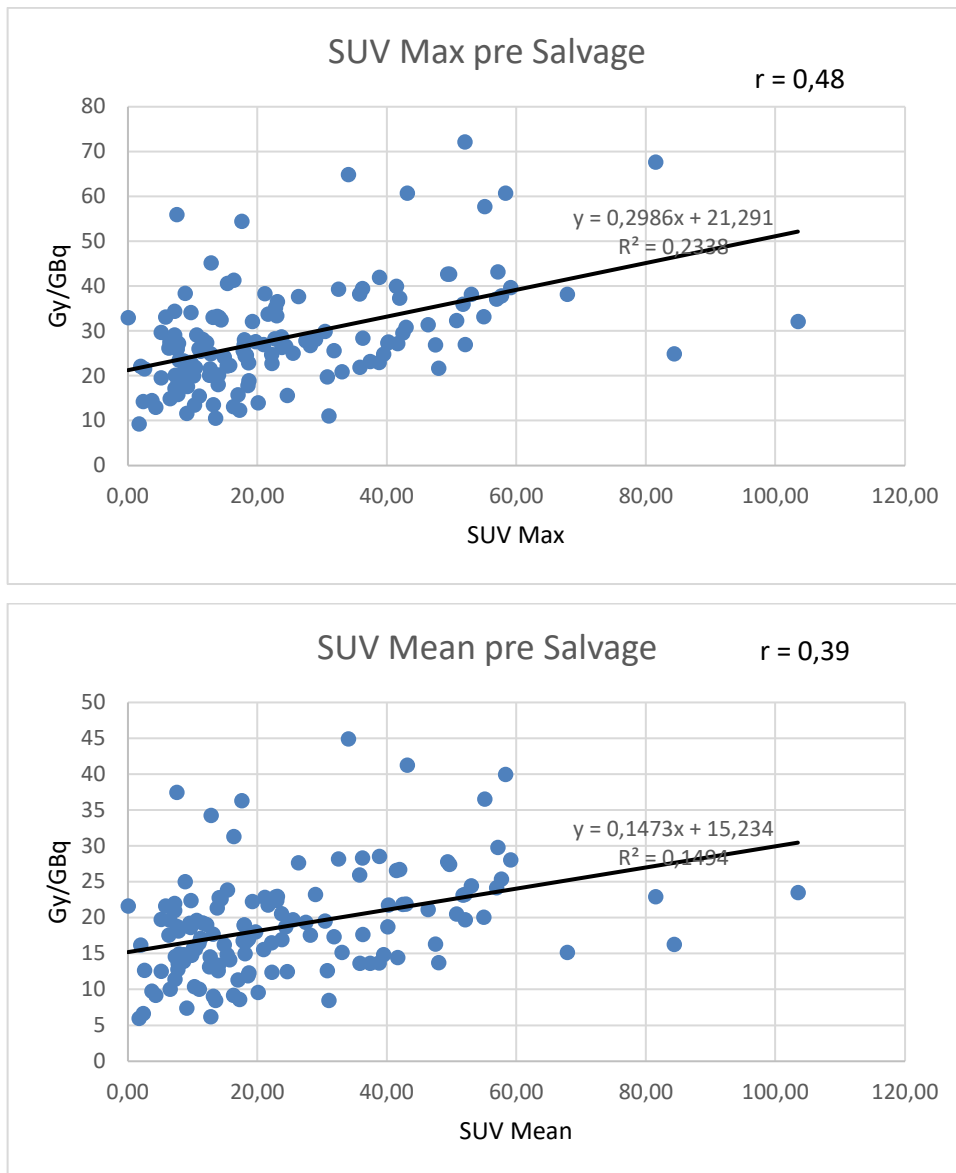


Abbildung 7: Korrelation SUV Max/SUV Mean vor Salvage PRRT mit Tumordosis

3.3 Therapieansprechen nach RECIST 1.1

Alle 35 in die Studie eingeschlossenen Patienten wiesen nach dem vierten Therapiezyklus per definitionem einen radiologisch bestätigten Progress nach RECIST 1.1 auf. Bei 32 Patienten waren im Anschluss an die Salvage PRRT Nachsorgeuntersuchungen mittels PET/CT und MRT verfügbar. Die übrigen drei Patienten hatten keine Nachsorgeuntersuchungen (loss of follow-up). Einer (3,1%) der untersuchten Patienten zeigte nach Salvage PRRT ein partielles Therapieansprechen (partial response, PR), 26 (81,3%) weitere zeigten einen stabilen Krankheitsverlauf (stable disease, SD) und bei fünf (15,6 %) Patienten wurde ein Krankheitsprogress (progressive disease, PD) festgestellt.

3.4 Progressionsfreies und Gesamt-Überleben

Die mediane Nachbeobachtungszeit nach Beginn der ersten PRRT betrug 71 Monate (95% KI: 64-78). Dabei betrug das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) nach dem ersten Therapiezyklus 33 Monate (95% KI: 30-36) (siehe Abbildung 8).

Bei 32 Patienten waren Follow-up Untersuchungen nach Salvage Therapie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25 (95% KI: 18-31) Monaten verfügbar. Das mediane PFS nach Salvage PRRT betrug 6 Monate (95% KI 0–16; 8 von 32 Patienten zensiert) (siehe Abbildung 9).

Das mediane Gesamtüberleben wurde weder nach initialer PRRT noch nach Salvage PRRT erreicht. Das mittlere Gesamtüberleben nach initialer PRRT betrug 105 Monate (95% KI 92-119) (siehe Abbildung 10). Das mittlere Gesamtüberleben nach dem ersten Zyklus der Salvage Therapie betrug 51 Monate (95% KI 41-61) (siehe Abbildung 11).

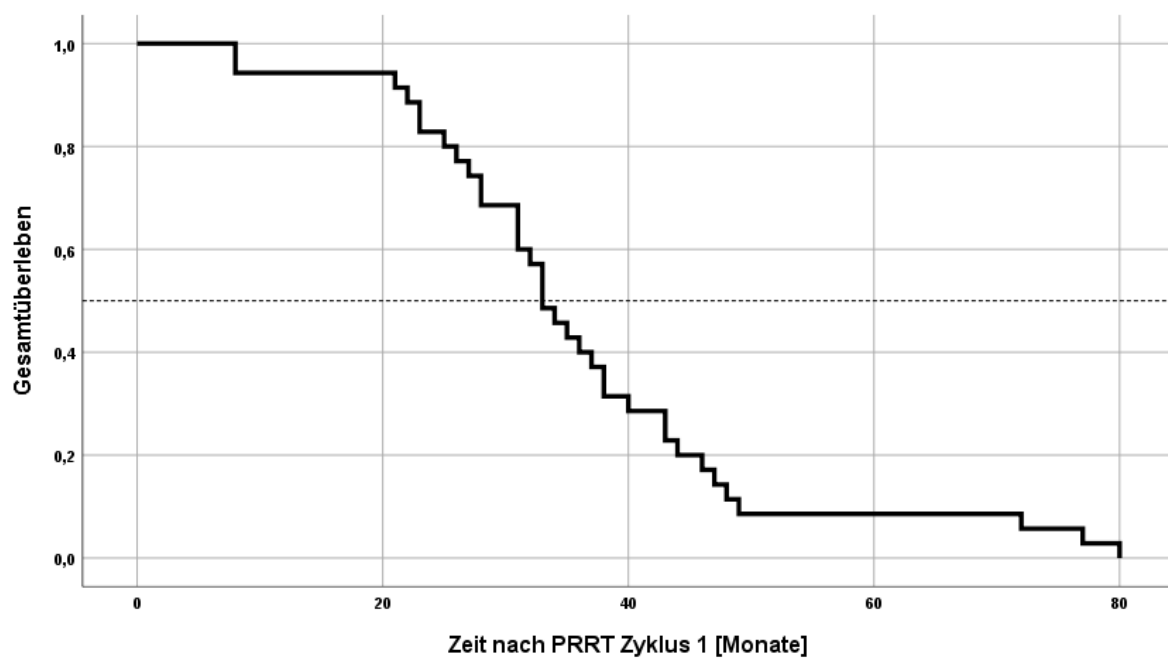


Abbildung 8: Medianes PFS nach PRRT Zyklus 1: 33 Monate (95% KI: 30-36)

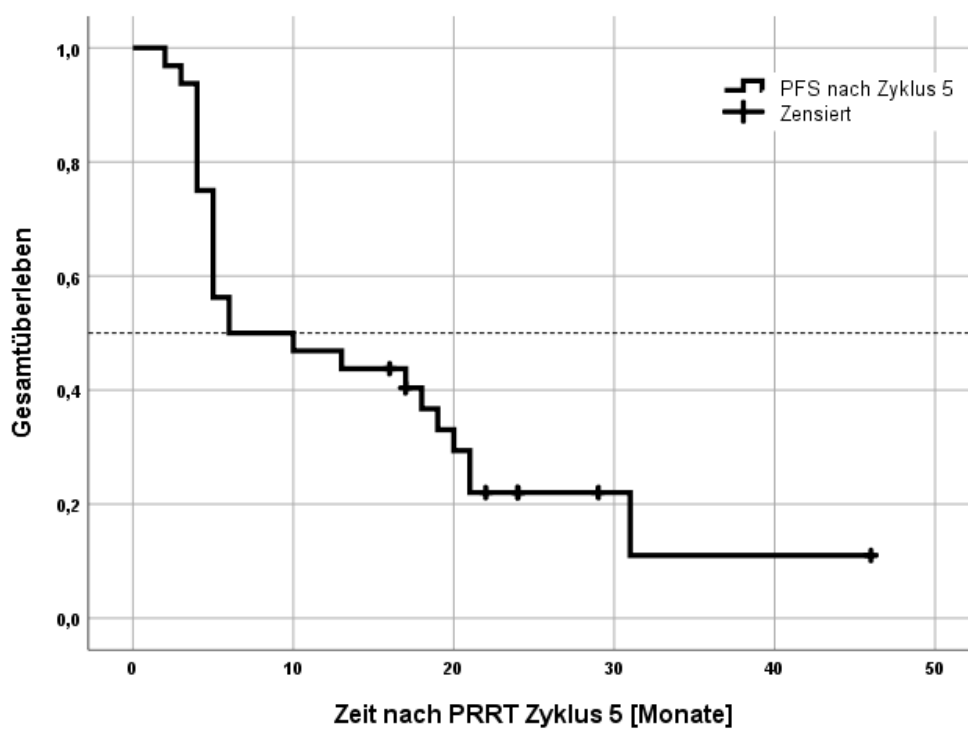


Abbildung 9: Medianes PFS nach Salvage PRRT: 6 Monate (95% KI 0-16, 8 Patienten zensiert)

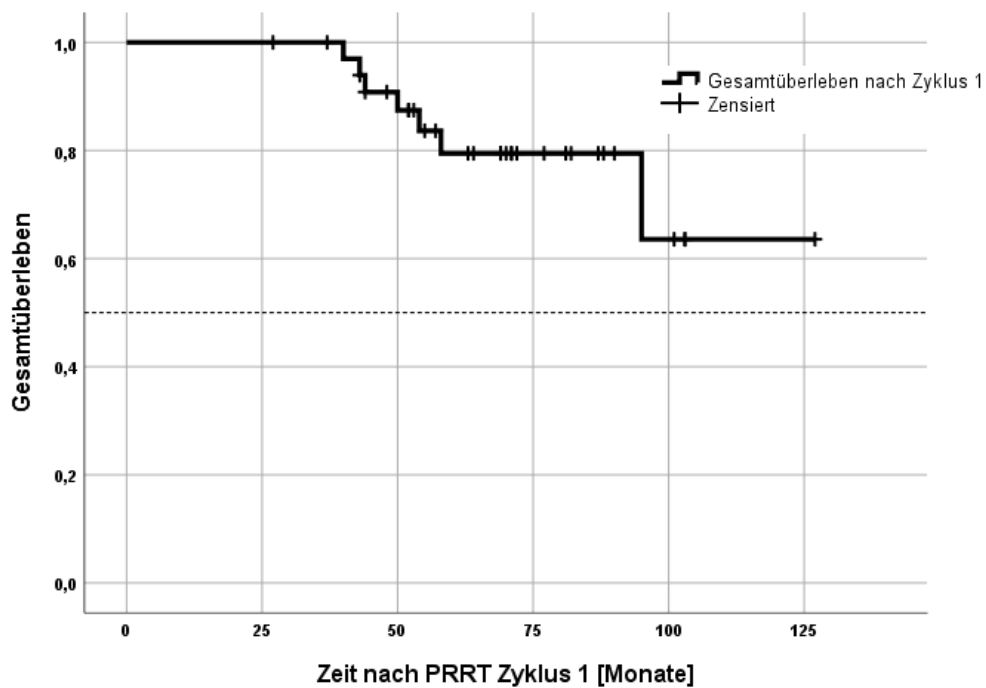


Abbildung 10: Mittleres Gesamtüberleben nach PRRT Zyklus 1: 105 Monate (95%KI 92-119)

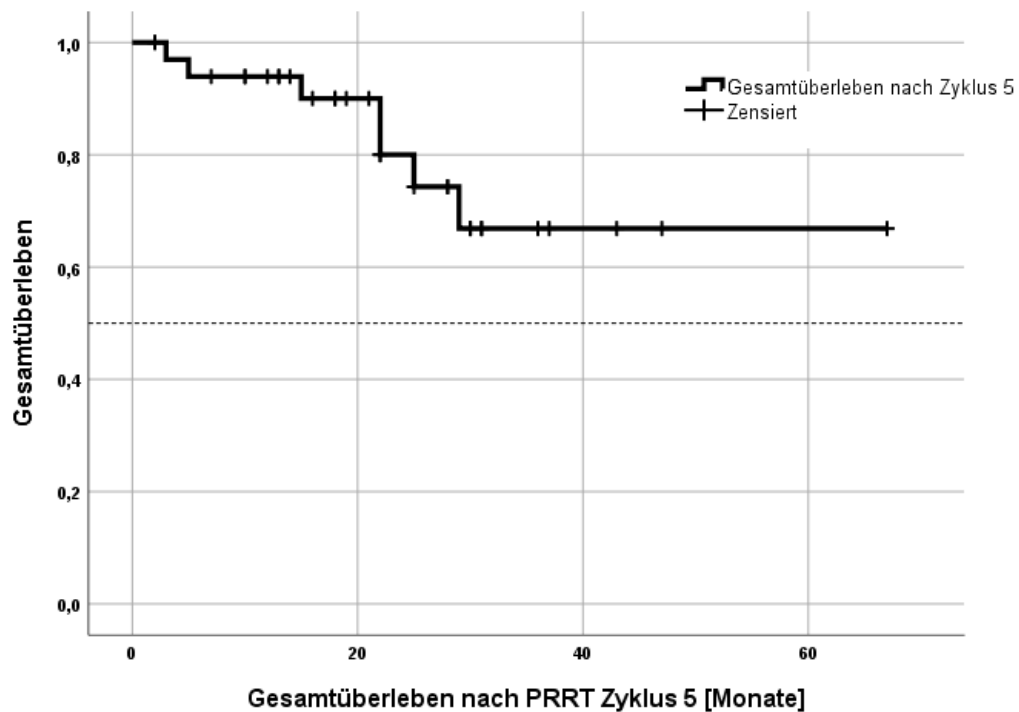


Abbildung 11: Mittleres Gesamtüberleben nach Salvage PRRT: 51 Monate (95% KI 41-61)

Es konnte weiterhin eine signifikante Korrelation des PFS nach dem ersten PPRT Zyklus und dem PFS nach Salvage PPRT festgestellt ($p=0,016$) werden.

3.4.1 Univariate Analysen: Gesamtüberleben

Der Einfluss auf das Gesamtüberleben wurde anhand mehrerer hämatologischer Laborparameter (siehe Tabelle 9) und weiteren Parameter wie z.B. dem Therapieansprechen (siehe Tabelle 10) untersucht. Für jeden dieser Parameter wurde anschließend eine Überlebensanalyse nach der Kaplan-Meyer-Methode durchgeführt. Der Vergleich innerhalb der Faktoren erfolgte durch unabhängige T-Tests. Zur Bestimmung des Cut-Off Wertes eines Einflussfaktors wurde eine ROC Analyse durchgeführt.

Folgende Faktoren wurden dabei untersucht:

3.4.1.1 Einfluss der Laborparameter auf das Gesamtüberleben

Die folgende Tabelle zeigt den Einfluss hämatologischer Laborparameter auf das Gesamtüberleben.

| Patienten | | | Univariate Cox Regression | | | | Log-Rank-Test | |
|--|-------------------|-------------------------|---------------------------|--------------|------------|--------|------------------------|--------|
| Parameter | Zeitpunkt | Wertebereich | Anzahl | Hazard Ratio | 95% KI | P-Wert | Median 95% KI (Monate) | P-Wert |
| Leukozyten [$\times 10^3/\mu\text{l}$] | vor PRRT | < 5,95 | 15 | 2,95 | 0,57 15,2 | 0,197 | 41,84 148,16 | 0,176 |
| | | $\geq 5,95$ | 20 | | | | | |
| | vor Salvage PRRT | < 3,25 $\geq 3,25$ | 9 26 | 1,609 | 0,35 7,35 | 0,539 | 31,19 157,81 | 0,536 |
| Erythrozyten [$\times 10^6/\mu\text{l}$] | nach Salvage PRRT | < 4,12 $\geq 4,12$ | 13 21 | 1,496 | 0,33 6,71 | 0,599 | 36,88 153,12 | 0,596 |
| | | < 4,52 $\geq 4,52$ | 19 16 | 0,899 | 0,19 4,1 | 0,890 | | 0,890 |
| | vor Salvage PRRT | < 4,28 $\geq 4,28$ | 21 14 | 4,168 | 0,50 35,01 | 0,189 | | 0,154 |
| Hämoglobin [g/dl] | nach Salvage PRRT | < 3,94 $\geq 3,94$ | 18 16 | 0,834 | 0,18 3,78 | 0,834 | | 0,814 |
| | | < 13,6 $\geq 13,6$ | 17 18 | 1,384 | 0,31 6,24 | 0,672 | 42,03 147,67 | 0,671 |
| | vor Salvage PRRT | < 11,85 $\geq 11,85$ | 7 28 | 2,124 | 0,39 11,68 | 0,386 | | 0,375 |
| Thrombozyten [$\times 10^3/\mu\text{l}$] | nach Salvage PRRT | < 13,1 $\geq 13,1$ | 24 10 | 0,962 | 0,19 4,97 | 0,963 | | 0,963 |
| | | < 218 ≥ 218 | 14 21 | 1,910 | 0,42 8,59 | 0,399 | 31,09 158,91 | 0,391 |
| | vor Salvage PRRT | < 149,5 $\geq 149,5$ | 13 22 | 2,153 | 0,48 9,70 | 0,318 | 30,76 159,24 | 0,307 |
| | nach Salvage PRRT | < 183,5 $\geq 183,5$ | 18 16 | 2,358 | 0,46 12,21 | 0,307 | 36,80 153,17 | 0,292 |

Tabelle 9: Univariate Cox Analysen Laborparameter

3.4.1.2 Einfluss weiterer Parameter auf das Gesamtüberleben

In der untenstehenden Tabelle sind die Ergebnisse der univariaten Cox Analysen mehrerer Parameter dargestellt, die sich in vergleichbaren Studien [52,53,72,73] als signifikante Prädiktoren auf das Gesamtüberleben erwiesen haben: Ki67 Index, Kumulative Nierendosis, Geschlecht, Alter, posttherapeutisches Gewicht und Therapieansprechen.

| | | Patienten | Univariate Cox Regression | | | | Log-Rank-Test | | |
|----------------------------|--------------|-----------|---------------------------|--------|--------|--------|------------------------|--------|--------|
| Parameter | Wertebereich | Anzahl | Hazard Ratio | 95% KI | | P-Wert | Median 95% KI (Monate) | | P-Wert |
| Ki76 Index | ≤3 % | 7 | 2,527 | 0,44 | 15,54 | 0,317 | 29,59 | 160,41 | 0,579 |
| | 3-20 % | 22 | 1,756 | 0,28 | 11,11 | 0,550 | | | |
| | n.a. | 6 | | | | | | | |
| Kumulative Nierendosis | < 19,54 Gy | 11 | 5,086 | 0,93 | 27,86 | 0,061 | | | 0,052 |
| | ≥ 19,54 Gy | 24 | | | | | | | |
| | < 23 Gy | | 3,678 | 0,699 | 19,349 | 0,124 | | | 0,102 |
| | ≥ 23 Gy | | | | | | | | |
| Geschlecht | männlich | 25 | 0,690 | 0,13 | 3,78 | 0,669 | | | 0,667 |
| | weiblich | 10 | | | | | | | |
| Alter (Jahre) | < 59,5 | 14 | 1,864 | 0,41 | 8,54 | 0,423 | | | 0,416 |
| | ≥ 59,5 | 21 | | | | | | | |
| Gewicht posttherapeutisch | < 1,5 kg | 23 | 0,181 | 0,02 | 1,56 | 0,120 | 30,88 | 159,12 | 0,080 |
| | ≥ 1,5 kg | 8 | | | | | | | |
| Therapieansprechen Salvage | | | 1,077 27,110 | | | 0,995 | | | |
| | PR | 1 | | | | | | | |
| | SD | 26 | | | | | | | |
| | PD | 5 | | | | | | | |

Tabelle 10: Univariate COX Analysen: weitere Parameter

Da sich in keiner der univariaten Analysen ein signifikanter p-Wert zeigte, wurden anschließend keine multivariaten Cox Analysen durchgeführt.

3.4.2 Regressionsanalysen von Überleben und Nierendosis

Es wurden mehrere Regressionsanalysen der kumulativen absorbierten Nierendosis mit dem Gesamtüberleben und dem progressionsfreien Überleben nach Beginn der PRRT bzw. nach Beginn der Salvage PRRT durchgeführt. Keine dieser Analysen zeigte eine statistische Signifikanz:

1. Gesamtüberleben nach Beginn der PRRT ($p=0,880$)
2. PFS nach Beginn der PRRT ($p= 0,122$)
3. Gesamtüberleben nach Beginn der Salvage PRRT ($p=0,275$)
4. PFS nach Beginn der Salvage PRRT ($p=0,636$).

4. Diskussion

Die vorliegende retrospektive Arbeit hat das Ziel, die Toxizität und Effektivität sowie das Überleben bei intensiv vorththerapierten Patienten mit metastasiertem, progredienten NET nach Salvage PRRT mit ^{177}Lu DOTA-octreotate auf der Grundlage einer SPECT basierten Dosimetrie zu evaluieren. Dabei soll auch der Stellenwert einer individuellen Dosimetrie für eine theranostische Therapieplanung beurteilt werden. Weiterhin soll der Zusammenhang zwischen prätherapeutischen SUVmax- und SUVmean-Werten im PET/CT und der mittleren absorbierten Nieren- und Tumordosis aus posttherapeutischen SPECT Aufnahmen und der mögliche Einfluss verschiedener Parameter auf das Gesamtüberleben der Patienten untersucht werden.

4.1 Toxizität

4.1.1 Hämatotoxizität

In dieser Studie konnte sowohl nach vier PRRT Zyklen als auch nach Salvage PRRT eine signifikante Abnahme der Anzahl von Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten festgestellt werden (siehe Tabelle 7). Diese Ergebnisse stimmen mit denen einer kürzlich veröffentlichten Arbeit überein [74]. In dieser konnte ebenfalls eine signifikante Reduktion der Anzahl aller Blutzellreihen nach PRRT festgestellt werden.

Obwohl die Abnahme der mittleren Anzahl aller Zellreihen des Blutes betraf, zeigte nur einer von 35 Patienten (2,86%) in dieser Studie im Verlauf eine Grad 3 Toxizität nach CTCAE 5.0 Kriterien im Sinne einer Anämie. Die Abnahmen der anderen Zellreihen entsprachen quantitativ keiner Grad 3 oder 4 Toxizität.

Vergleichbare Studien beschreiben größere Abnahmen innerhalb der hämatologischen Zellreihen bei Patienten, die eine oder mehrere PRRT(s) erhalten haben. So entwickelten 15 von 200 (7,5%) in der Studie von Garske-Román *et al.* [61] und 34 von 320 Patienten (ca. 11%) in der Studie von Bergsma *et al.* [75] eine Grad 3 oder 4 Hämatotoxizität.

Mögliche Ursachen für diese Unterschiede könnten in der vergleichsweise geringen Patientenanzahl dieser Studie und eine einseitige Verteilung der Lokalisation des Primarius

liegen. So wiesen beispielsweise 24% der Patienten in der Studie von Garske-Román *et al.* einen Primarius im Pankreas auf, wohingegen in dieser Arbeit keine Patienten mit pankreatischen NET eingeschlossen werden konnten. Da die Therapie von Patienten mit pankreatischen NET sich von der anderer NET unterscheidet, ist die Vergleichbarkeit der Studien eingeschränkt.

Die geringe Anzahl an Patienten mit einer höhergradigen Hämatotoxizität spricht generell für eine gute Verträglichkeit der Salvage PRRT in dieser Studie. Sie weist außerdem auf eine hohe initiale hämatologische Reserve in diesem Patientenkollektiv hin. Obwohl sich die Zellanzahl in allen Blutreihen vor Salvage PRRT signifikant reduzierte, erfüllten alle Patienten die Einschlusskriterien für die anschließende Fortführung weiterer Therapiezyklen.

4.1.2 Nephrotoxizität

Da die applizierten Radiopharmazeutika zum größten Teil renal eliminiert werden, stellt die Nephrotoxizität eine potentielle therapielimitierende Nebenwirkung einer PRRT dar. In dieser Studie wurde die prätherapeutische Nierenfunktion durch die Bestimmung von GFR- und TER-Werten ermittelt. Die Auswertung nach CTCAE 5.0 zeigte, dass kein Patient unter Salvage PRRT eine Grad 3 oder 4 Nephrotoxizität entwickelte. Dabei betrug die höchste kumulative absorbierte Nierendosis 47 Gy in 6 Therapiezyklen. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Daten größerer Studien, in deren Kollektiven sich bei keinem von 323 [76] bzw. 181 [77] bzw. bei einem von 200 [61] Patienten eine Grad 3 oder 4 Nephrotoxizität unter (Salvage-)PRRT zeigte.

Der mittlere jährliche, auf den unteren Grenzwert normierte Abfall der TER entspricht mit einem Wert von $0,03 \pm 0,07$ ($2,25 \pm 0,48$ %) den von Werner *et al.* (-3,0 %) [78] und Sabet *et al.* (-1,8 %) [79] beschriebenen Werten. Entgegen der Ergebnisse von Werner *et al.* konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen hohen prätherapeutischen TER Werten und einer konsekutiven Abnahme festgestellt werden. Mit einem Spearmans ρ von -0.62 zeigt sich in der Patientengruppe von Werner *et al.* allerdings nur eine mittelstarke Korrelation. Dennoch konnte in der vorliegenden Patientenkohorte die Tendenz

festgestellt werden, dass initial hohe mediane TER Werte mit einem stärkeren jährlichen Abfall der TER ($-10,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) einhergingen als initial niedrige Werte ($-4,1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Die mittlere TER betrug in dieser Studie $226 \pm 44 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vor PRRT und $191 \pm 46 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ nach Salvage PRRT. Daraus resultiert eine Gesamtabnahme der mittleren TER von $35 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Verglichen mit $13 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ in der Gruppe von Werner *et al.* ist der Abfall der TER in dieser Studie somit etwa um das Dreifache erhöht. Trotzdem zeigte sich im Therapieverlauf weder eine Grad 3 noch eine Grad 4 Nierentoxizität und der Abfall der mittleren TER war damit in der vorliegenden Studie nicht therapielimitierend.

4.2 Dosimetrie

Die Frage, welchen Nutzen eine individuelle Dosimetrie bei Patienten mit NET für die Theranostik hat, ist Gegenstand aktueller Forschung. Die 2018 veröffentlichte Studie von van der Zwan *et al.* [77] stellt den zusätzlichen Wert einer individualisierten Dosimetrie bei der PRRT mit ^{177}Lu DOTATATE grundsätzlich in Frage. Die Autoren begründen dies mit der geringen Anzahl an Patienten mit einer Grad 3 oder 4 Hämatotoxizität (6,6% bzw. 7,7% nach Salvage bzw. Re-Salvage PRRT) oder Grad 3 oder 4 Nephrotoxizität (0,0%) in ihrer Studie. Die Ergebnisse wurden bei den 181 NET Patienten dieser Studie auf Grundlage von Laborparametern erhoben, eine personalisierte Dosimetrie erfolgte nicht.

Dem entgegen stehen die Ergebnisse der ebenfalls 2018 veröffentlichten, prospektiven Studie von über 200 Patienten der Arbeitsgruppe um Garske-Román *et al.* [61]. Auf der Grundlage einer individualisierten (Nieren-)Dosimetrie konnte in dieser Studie ein signifikant höheres Überleben bei Patienten mit einer kumulativen absorbierten Nierendosis von über 23 Gy festgestellt werden, im Vergleich zu Patienten, die diesen Wert nicht erreichten. Auch in der vorliegenden Studie ist eine Tendenz zu einem höheren Überleben bei Patienten mit einer höheren kumulativen Nierendosis zu erkennen (siehe 4.5.3.2).

Die individuellen dosimetrischen Berechnungen dieser Studie basieren auf rekonstruierten SPECT Aufnahmen, die 24, 48 und 72 Stunden nach PRRT angefertigt wurden. SPECT

Aufnahmen bieten aktuell die größtmögliche Genauigkeit in der Dosimetrie. Mehrere Studien konnten nachweisen, dass eine SPECT Bildgebung einer planaren oder hybriden Bildgebung (siehe 1.3) in der Dosimetrie, insbesondere bei sich überlappenden Organen, überlegen ist [63,80,81].

4.2.1 Dosimetrie der Nieren

Die Ergebnisse der abgeschätzten Dosiswerte für Nieren sind in dieser Studie geringfügig niedriger als in der Vergleichsliteratur angegeben (siehe Tabelle 11). Das ist zum einen durch die unterschiedlichen Bildgebungen (SPECT, planar oder hybrid), die der Dosimetrie zugrunde liegen, zum anderen durch die unterschiedliche Anzahl der applizierten Therapiezyklen bedingt. In Studien, in denen eine planare oder hybride Bildgebung zur Abschätzung der absorbierten Dosis verwendet wurde, wurde eine etwa um den Faktor 1,5 bis 2 höhere Nierendosis als dieser SPECT basierten Studie ermittelt. Die in der Studie von Del Prete *et al.* [82] ermittelte mittlere absorbierte Nierendosis wurde ebenfalls auf Grundlage einer SPECT Bildgebung bestimmt und entspricht mit $0,55 \pm 0,18$ Gy/GBq der in dieser Studie ermittelten Nierendosis von $0,54 \pm 0,15$ Gy/GBq. Diese Ergebnisse bestätigen, dass eine SPECT Dosimetrie niedrigere mittlere absorbierte Dosiswerte liefert als eine planare bzw. eine hybride Dosimetrie. Man kann daher davon ausgehen, dass dosimetrische Ergebnisse, die auf Basis einer planaren und hybriden Bildgebung durchgeführt wurden, grundsätzlich zu hoch angesetzt sind. Die Patienten in diesen Studien hätten somit, unter der Voraussetzung, dass keine therapielimitierenden Toxizitäten auftreten, eine höhere Gesamtaktivität erhalten können. Diese hat wiederum einen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben [61]. Es wäre daher in Sinne der bestmöglichen Therapieplanung wünschenswert auf eine SPECT Bildgebung zurückzugreifen.

Die mediane kumulative Nierendosis von $23,77 \pm 6,47$ Gy liegt nur knapp oberhalb des aus der Strahlentherapie abgeleiteten kumulativen Grenzwertes von 23 Gy. Wird die Niere dieser Strahlendosis ausgesetzt, besteht eine 5%ige Wahrscheinlichkeit in den folgenden fünf Jahren schwerwiegende nephrologische Komplikationen zu erleiden [83]. Da bei der

Auswertung der Nephrotoxizität keine Grad 3 oder 4 Toxizität im Patientenkollektiv auftrat, konnte die Studie zeigen, dass eine kumulative Nierendosis von etwa 23 Gy auch nach Salvage PRRT als sicher anzusehen ist.

| Autoren | Jahr | Anzahl n= | Bild- gebung | Therapie- zyklen | Mittlere Dosis Nieren [Gy/GBq] | Mittlere Dosis Tumoren [Gy/GBq] |
|------------------------------|------|--------------|-----------------|---------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| <i>Diese Studie</i> | 2019 | 35 | SPECT | 5-8 | 0,54 ± 0,15 | 2,3 ± 1,83 |
| Löser <i>et al.</i> [74] | 2018 | 30 | hybrid | 1-4 | 0,69 ± 0,29 | 4,25 ± 4,98 |
| Del Prete <i>et al.</i> [82] | 2017 | 36 | SPECT | 1-4 | 0,55 ± 0,18 | 3,85 ± 2,23 |
| Gupta <i>et al.</i> [84] | 2012 | 61 | planar | 1-2 | 0,57 ± 0,09 | 3,41 ± 0,68 |
| Larsson <i>et al.</i> [85] | 2012 | 33 | planar | 1-5 | 0,8 ± 0,3 | - |
| Wehrmann <i>et al.</i> [86] | 2007 | 61 | planar | 1-4 | 0,9 ± 0,3 | 9,7 ± 12,4 |
| Cremonesi <i>et al.</i> [87] | 2006 | 10 | planar | 3-4 | 0,62 | 0,6-56* |
| Garkavij <i>et al.</i> [88] | 2010 | 16 | hybrid | 2-4 | 0,81 ± 0,21 | 6,7 |
| *Range | | | | | | |

Tabelle 11: Vergleich Absorbierte Dosiswerte von Nieren und Tumoren

4.2.2 Dosimetrie der Tumoren

Die mittlere absorbierte Dosis von Tumoren ist im Vergleich zu anderen Studien in dieser Studie etwa um den Faktor 2 niedriger (siehe Tabelle 11). Die wichtigste Ursache dafür stellt die Heterogenität der unterschiedlichen Tumorlokalisationen und deren signifikant unterschiedliche Dosisabsorption in dieser Studie dar ($p < 0,001$). Diese liegt für Metastasen der Leber bei $84,89 \pm 57,95$ Gy, für Lymphknotenmetastasen bei $73,91 \pm 53,56$ Gy und für Knochenmetastasen bei $29,97 \pm 21,16$ Gy. In einer vergleichbaren Studie konnte dieser Unterschied zwischen den unterschiedlichen Tumorlokalisationen nicht nachgewiesen werden [74]. Eine weitere Ursache für die im Vergleich geringere mittlere Dosisabsorption in den Tumorläsionen könnte in der höheren applizierten Gesamtaktivität im Rahmen der

Salvage Therapie liegen. Durch eine Reduktion der Tumormasse der einzelnen Tumoren über mehrere Zyklen nehmen diese in späteren Zyklen eine geringere Strahlungsdosis auf, sodass infolge die mittlere Tumordosis abnimmt. So ist die mittlere Tumordosis in der SPECT basierten Studie mit nur 1-4 Therapiezyklen von Del Prete *et al.* [82] mit $3,85 \pm 2,23$ Gy/Gbq etwa um das 1½-fache höher als in dieser Studie ($2,3 \pm 1,83$ Gy/Gbq) mit 5-8 Therapiezyklen.

4.2.3 Verlauf von Nieren- und Tumordosis

Die Auswertung des Dosisverlaufes für Nieren und Tumoren zeigt, dass weder der Anstieg der mittleren absorbierten Nierendosis noch der Abfall der mittleren absorbierten Dosis in den ausgewerteten Metastasen über den gesamten Zeitraum der PRRT statistisch signifikant ist. Jedoch zeigte sich eine statistisch signifikante, inverse Korrelation beider Dosisverläufe: Spearman Koeffizient -0,987 ($p = 0,005$). Daraus kann abgeleitet werden, dass eine Abnahme der mittleren absorbierten Tumordosis mit einem Anstieg der mittleren absorbierten Nierendosis einhergeht. Eine mögliche Erklärung dafür ist der Tumor-Sink-Effekt. Dieser besagt, dass die Aufnahme eines Radiopharmakons im Rahmen der PRRT in gesundem Gewebe und Risikoorganen wie der Niere abnimmt, je größer die Gesamttumormasse im Organismus ist, da es zu einer relativen Mehrspeicherung des Radiopharmakons im Tumor kommt [89]. Da ein Krenning-Score von 3-4 und damit eine ausreichende SSTR Expression des Tumors obligates Einschlusskriterium für eine PRRT ist, würde eine geringe Tumormasse demnach mit einer höheren Nierendosis einhergehen, da durch die geringere Bindung am Tumor eine größere Menge des Radionuklids renal eliminiert werden würde. Das würde auch den Überlebensvorteil von Patienten mit einer höheren kumulativen Nierendosis erklären [61].

Bedingt durch das multimodale Therapiekonzept kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Abfall der mittleren Tumordosis neben der PRRT auch durch die Wirkung vorangegangener und begleitender Therapien, insbesondere solcher vor Einleitung der Salvage-PRRT (siehe Tabelle 6), bedingt worden sein könnte.

In der SPECT basierten Dosimetrie erwies sich die Annahme einer über mehrere Zyklen konstanten Dosisabsorption für Nierengewebe mit Ausnahme einiger weniger Fälle ($<0,5\%$) als zutreffend. Dies ist jedoch unter der Einschränkung zu betrachten, dass nicht bei allen Zyklen alle drei erforderlichen Messpunkte verfügbar waren. Das Auslassen einzelner Zyklen für die Abschätzung kumulativer Dosiswerte der Nieren, das heute als anerkannter Standard gilt [68,90], erscheint somit auch in Hinblick auf diese Studie legitim. Im Gegensatz dazu zeigte sich die Dosisabsorption im Tumorgewebe über mehrere Zyklen abnehmend und es bestanden signifikante Unterschiede in der Dosisabsorption zwischen unterschiedlichen Tumorlokalisationen. Für die Dosimetrie von Tumoren bei NET erscheint daher die Auswertung aller Therapiezyklen empfehlenswert.

4.3 Korrelation der PET-Parameter mit der Tumordosis

Die Korrelation der absorbierten Tumordosen mit den dazugehörigen SUV Werten in der PET-Bildgebung vor dem ersten Zyklus der PRRT zeigte sich hoch signifikant ($p < 0,001$) mit Korrelationskoeffizienten von $r = 0,50$ für den SUVmax und $r = 0,49$ für den SUVmean. Verglichen mit der Studie von Ezziddin *et al.* [91], die für die Korrelation der Tumordosis mit dem SUVmax ein $r = 0,71$ und für den SUV mean ein $r = 0,72$ ermitteln konnten, sind die Werte in der vorliegenden Studie niedriger, weisen jedoch mit einem $r = 0,5$ immer noch eine mittelstarke Korrelation auf. Die prognostische Wertigkeit der Höhe der SUV-Werte vor initialer PRRT für die absorbierte Dosis im Tumorgewebe von NET konnte somit bestätigt werden. Während die Berechnungen von Ezziddin *et al.* auf den Werten von 61 Tumorkläsionen basieren, sind in die Berechnungen dieser Studie die Werte von 181 Tumorkläsionen eingegangen. Weiterhin wurden in dieser Studie nur SPECT Aufnahmen für die Dosimetrie verwendet, während die Studie von Ezziddin *et al.* eine planare Bildgebung zur Dosisbestimmung verwendet. Diese Faktoren könnten Einfluss auf den berechneten Korrelationskoeffizienten für den SUV max und SUV mean gehabt haben.

Die Korrelation der SUV-Werte im PET/CT vor Salvage PRRT mit den absorbierten Tumordosen in 136 Tumorkläsionen ergab für den SUVmax ein $r = 0,40$ und für den SUVmean ein $r = 0,35$. In beiden Fällen war die Korrelation signifikant ($p < 0,05$). Der

Korrelationskoeffizient zeigt in diesem Fall ebenfalls eine signifikante, wenn auch schwache Korrelation. Daraus lässt sich eine eingeschränkte prognostische Wertigkeit von SUV-Werten vor Salvage PRRT zur Abschätzung der Dosisabsorption von Tumoren bei NET ableiten.

4.4 Therapieansprechen nach RECIST 1.1

In dieser Studie ergab sich für die Ansprechraten (RECIST 1.1) nach Salvage Therapie bei 32 Patienten eine Verteilung von 3,1% (1/32) PR, 81,3% (26/32) SD und 15,6% (5/32) PD bei einer medianen Follow-Up Zeit von 25 Monaten. Bei drei Patienten konnten keine Daten für das Therapieansprechen erhoben werden. Die in vergleichbaren Studien beobachteten Ansprechraten sind in Tabelle 12 nachzuvollziehen.

| Autoren | Anzahl n= (Ges (Salv)) | Therapie-zyklen | mediane Follow-Up Zeit [Monate] | CR/PR ¹ | SD ² | PD ³ |
|---|------------------------|-----------------|---------------------------------|--------------------|-----------------|-----------------|
| <i>Diese Studie</i> | 35 | 5-8 | 25 | 3,1 | 81,6 | 15,3 |
| Sabet <i>et al.</i> [62] | 33 (33) | 5-8 | 23 | 24,3 | 42,4 | 33,3 |
| Garske-Román <i>et al.</i> [61] | 200 | 1-10 | - | 24 | 67,5 | 3,5 |
| Löser <i>et al.</i> [74] | 30 | 1-4 | - | 47,6 | 38,1 | 14,3 |
| van der Zwan <i>et al.</i> [77] | 181(168) | 6-8 | 30,4 | 15,5 | 59,5 | 24,4 |
| van Essen <i>et al.</i> [92] | 33 | 5-6 | - | 24 | 30 | 45 |
| Del Prete <i>et al.</i> [82] | 36 | 1-4 | 11,5 | 25,9 | 37 | 37 |
| Garkavij <i>et al.</i> [88] | 16 | 2-4 | - | 41,6 | 41,6 | 16,6 |
| Kwekkeboom <i>et al.</i> [52] | 310 | 4 | - | 46 | 35 | 20 |
| Ezziddin <i>et al.</i> [53] | 74 | 4 | - | 54,1 | 35,1 | 10,8 |
| * =Gesamt/Salvage; ¹ CR/PR =Complete/Partial Remission; ² SD=Stable Disease; ³ PD=Progressive Disease | | | | | | |

Tabelle 12: Vergleich Therapieansprechen

Die Werte für einen vollständigen (CR) oder teilweisen Krankheitsrückgang (PR) nach Salvage PRRT liegen in dieser Studie mit 3,1% (PR) niedriger als in Vergleichsstudien (Range 15,5-54,1%). Gleichzeitig zeigte 81,6% der Patienten einen stabilen Krankheitsverlauf (SD) im Vergleich zu 30,0-67,5% (Range) in vergleichbaren Studien. Mit 15,3% weisen in dieser Studie weniger Patienten einen Krankheitsprogress (PD) nach Salvage PRRT auf als in anderer Salvage PRRT Studien (range: 24,4-45,0%). Insgesamt zeigten somit 84,7% der ausgewerteten Patienten in dieser Studie eine Krankheitsstabilisierung oder -verbesserung nach Salvage PRRT. Eine wichtige mögliche Ursache dafür stellen die vielseitigen Vortherapien vor Salvage PRRT in unserem Patientenkollektiv dar. Diese wurden in einem interdisziplinären Tumorboard beschlossen und umfassen: Biotherapien, Lokal ablativ Therapien (RFA, TACE, SIRT), Chemotherapie, Everolimus, Bestrahlung und die Therapie von Knochenmetastasen mit Denosumab oder Bisphosphonaten. Patienten in vergleichbaren Studien von Sabet *et al.* oder van der Zwan haben dagegen keine zusätzlichen Therapien vor Einleitung der Salvage PRRT erhalten.

65,7 % (26/35) der Patienten weisen in dieser Studie einen Primarius im Dünndarm auf. Die am besten vergleichbare Subgruppe stellen 108 Patienten mit GI-NET in einer Studie von Garske-Román *et al.* [61] dar. Diese zeigten 12% CR/PR, 78,7% SD und 9,4% PD und damit ein leicht besseres Therapieansprechen als die Patienten in dieser Studie mit 3,1% PR, 81,6 SD, 15,3% PD. Eine wahrscheinliche Ursache dafür liegt in der geringeren Anzahl an PRRT Zyklen in der Studie von Garske-Román *et al.* Während in dieser Studie eine Anzahl von mindestens 5 Zyklen PRRT und eine Krankheitsprogression vor Salvage Therapie ein obligates Einschlusskriterium darstellte, wurden in der Studie von Garske-Román *et al.* auch Patienten mit nur einem PRRT Zyklus und ohne vorherigen Krankheitsprogress inkludiert. Darüber hinaus lässt sich aus der Studie von Garske-Román *et al.* nicht ableiten, ob Therapien zwischen der initialen PRRT und der Salvage PRRT stattgefunden haben, die sich negativ auf das Therapieansprechen auswirken können. Zuletzt limitiert die geringere Patientenanzahl dieser Studie die Vergleichbarkeit mit der Studie von Garske-Román *et al.* Insgesamt lässt sich festhalten, dass 84,7 % (27/35) der Patienten in dieser Studie in der ersten Follow-Up Untersuchung nach Salvage PRRT eine Krankheitsstabilisierung oder -verbesserung zeigten. Dieses Ergebnis spricht für die These, dass die PRRT auch im Salvage

Setting eine hohe Effektivität aufweist. Weiterhin weisen die Studien von Sabet *et al.* [62] und van der Zwan *et al.* [77] bei einer längeren Follow-Up Zeit nach Salvage PRRT eine höhere Anzahl an Patienten mit PR bzw. CR auf. Die geringere Anzahl an Patienten mit PR bzw. CR in der vorliegenden Studie hängt am ehesten mit dem multimodalen Therapiekonzept zusammen, auf das bereits oben näher eingegangen wurde.

4.5 Überleben

4.5.1 Progressionsfreies Überleben (PFS)

| Autoren | Anzahl n= | Initial [Monate] | | | Nach Salvage PRRT [Monate] | | |
|---------------------------------|--------------|---------------------|----------------|----------------|----------------------------|----------------|---------------|
| | | Follow-Up median | PFS (95%KI) | OS (95%KI) | Follow-Up median | PFS (95%KI) | OS (95%KI) |
| Diese Studie | 35 | 71 | 33 (30-36) | 105 (54-69) | 25 | 6 (0-16) | 51 (41-61) |
| van der Zwan <i>et al.</i> [77] | 181 | 89 | 35 (33-38) | 81 (66-96) | 30,4 | 15 (12-17) | 26 (18-35) |
| Garske-Román <i>et al.</i> [61] | 200 | 31 | 27 (22-30) | 43 (39-53) | - | - | - |
| Sabet <i>et al.</i> [62] | 33 | 37 | 22 (19-25) | - | 23 | 13 (9-18) | - |
| Yordanova <i>et al.</i> [93] | 15 | 62 | 32,6 | 85,6 | 11,5 | 18,9 | - |
| Kwekkeboom <i>et al.</i> [52] | 310 | 19 | 33 | 46 | - | - | - |
| Ezziddin <i>et al.</i> [53] | 74 | 47 | 26 (18-34) | 55 (49-61) | - | - | - |

Tabelle 13: Vergleich Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS)

Das mediane PFS nach initialer PRRT betrug in dieser Studie 33 Monate (95% KI 30-36) und liegt damit innerhalb der Spannweite der Daten anderer Arbeitsgruppen, die ein PFS von 22 bis 33 Monaten nach initialer PRRT beschreiben (siehe Tabelle 13, PSF nach initialer PRRT).

Die Follow-Up Untersuchung für Patienten im Salvage Setting war am Ende der Datenerhebung für 32 der 35 Patienten verfügbar. Während der mediane Follow-Up Zeitraum nach Salvage PRRT in dieser Studie 25 (95% KI: 18-31) Monate betrug, sind es in Vergleichsstudien 11,5-30,4 Monate (siehe Tabelle 13, medianes Follow-Up nach Salvage PRRT).

Das mediane PFS gemessen von Beginn der Salvage Therapie betrug in dieser Studie 6 Monate (95% KI 0-16, 8 von 32 Patienten zensiert) im Vergleich zu 13 (95% KI 9-18), 15 (95% KI 12-17) oder 18,9 Monaten in den Patientengruppen von Sabet *et al.* [62], van der Zwan *et al.* [77] oder Yordanova *et al.* [93]. Der größte Unterschied im Vergleich mit diesen Studien liegt im oben beschriebenen multimodalen Therapiekonzept. Es ist wahrscheinlich, dass die der Salvage PRRT vorangestellten Therapien sich negativ auf das mediane PFS nach Salvage PRRT ausgewirkt haben.

Eine weitere Ursache für das geringe PFS nach Salvage PRRT stellt möglicherweise die hohe Anzahl zensierter Patienten (31,25% bzw. 10/32) dar. Da diese zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch keinen Progress aufwiesen, konnten sie bei der Berechnung des medianen PFS nicht berücksichtigt werden. Es wäre daher wünschenswert das PFS nach Salvage PRRT noch zu einem späteren Zeitpunkt zu reevaluieren.

In der Vergleichsstudie von Sabet *et al.* erhielten Patienten im Rahmen der Salvage PRRT kumulative Aktivitäten im Bereich von 30,0 bis 83,7 GBq, während die applizierten Aktivitäten in unserem Patientenkollektiv im Bereich von 33,5 bis 47,0 GBq lagen. Die Studie von Garske-Román *et al.* [61] legt nahe, dass NET Patienten mit einer hohen SSTR-Expression auch von der Applikation größerer kumulativer Aktivitäten profitieren. Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnis könnten sich die höheren applizierten Aktivitäten in der Studie von Sabet *et al.* positiv auf das mediane PFS nach Salvage PRRT (13 (9-18) Monate) ausgewirkt haben. Gegen diese Annahme sprechen Ergebnisse einer Studie von van der Zwan [77], die in ihrer Patientenkohorte ein medianes PFS nach Salvage PRRT von 15 (12-17) Monaten beobachten konnten. Den 168 Patienten wurde über median 6 PRRT Zyklen eine mediane kumulative Aktivität von 44,7 (range 26,3-46,4) GBq appliziert. Diese ist mit der kumulativen Aktivität in dieser Studie (44 (range: 33,5-47) GBq) nahezu identisch. Da Studie von van der Zwan zudem eine deutlich größere Patientenzahl und damit Aussagekraft aufweist, kann der Einfluss der applizierten Gesamtaktivität auf das

mediane PFS nach Salvage PRRT lediglich als ein untergeordnetes Kriterium angesehen werden.

In Übereinstimmung mit der Studie von Sabet *et al.* [62] ($p=0,04$) konnte eine signifikante Korrelation des PFS nach dem ersten PPRT Zyklus und dem PFS nach Salvage PRRT festgestellt werden ($p=0,016$). Dieses Ergebnis bestätigt, dass ein längeres PFS nach initialer PRRT auch in dieser Studie mit einem längeren PFS nach Salvage PRRT einhergeht und somit als prognostisch günstig angesehen werden kann.

4.5.2 Gesamtüberleben

In mehreren Studien wird das mediane Gesamtüberleben nach Beginn einer PRRT mit ^{177}Lu DOTATATE mit 43 bis 85,6 Monaten beschrieben (siehe Tabelle 13, OS nach initialer PRRT). Mit 58 (95% KI 54-69) Monaten liegt es in dieser Studie somit innerhalb des Referenzbereiches vergleichbarer Studien.

Das mediane Gesamtüberleben nach Salvage Therapie betrug in diesem Patientenkollektiv 18 (95% KI 14-22) Monate. Damit ist es 8 Monate geringer als das in der Studie von van der Zwan *et al.* [77], die ein Gesamtüberleben von median 26 Monaten (95%KI 18-35) nach Salvage PRRT beobachten konnten. Diese Differenz könnte durch die größere Patientenanzahl von 181 im Vergleich zu 35 Patienten und der längeren Follow-Up Dauer von 30,4 im Vergleich zu 17 Monaten in der Studie von Zwan *et al.* hervorgerufen worden sein. Weiterhin ist auch hier der multimodale Behandlungsansatz dieser Studie zu berücksichtigen, der das geringe Gesamtüberleben mitbedingt haben könnte.

Sieben der 35 Patienten in der vorliegenden Studie verstarben in dem von der Datenerhebung abgedeckten Zeitraum. Von diesen sieben Todesfällen wurden vier als Folge der zugrundeliegenden Tumorerkrankung gewertet [94].

4.5.3 Univariate Analysen: Gesamtüberleben

Bereits in vorangegangenen Studien zeigten verschiedene Parameter eine statistisch signifikante Auswirkung auf das Gesamtüberleben nach PRRT mit ^{177}Lu -DOTATATE [52,53,72-74]. Im Gegensatz dazu erhielten Patienten in dieser Studie jedoch multimodale Vortherapien vor Einleitung der Salvage PRRT. Es zeigte sich, dass keiner der untersuchten Parameter einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben in diesem Patientenkollektiv hatte.

4.5.3.1 Einfluss von Laborparametern auf das Gesamtüberleben

Im Gegensatz zu einer kürzlich veröffentlichten Studie von Loser *et al.* [74] zeigten weder die Anzahl der Leukozyten ($p=0,539$ nach 4 Zyklen; $p=0,599$ nach Salvage PRRT) noch die der Thrombozyten ($p=0,318$ nach 4 Zyklen; $p=0,307$ nach Salvage PRRT) noch die der Erythrozyten ($p=0,189$ nach 4 Zyklen; $p=0,834$ nach Salvage PRRT) oder der Hämoglobin Wert ($p=0,386$ nach 4 Zyklen; $p=0,963$ nach Salvage PRRT) einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (siehe Tabelle 9).

In der Studie von Löser *et al.* war eine höhere Anzahl an Leukozyten bzw. eine niedrigere Anzahl an Thrombozyten vor Therapie jeweils mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert. Für den Parameter der Leukozyten waren die Hazard Ratio und das 95% Konfidenzintervall mit 234,9 bzw. 0,01 - 4.577.345 in der Studie jedoch sehr hoch gewählt. Das limitiert die Aussagekraft dieses Parameters deutlich. Gleiches gilt für den Grenzwert von 399.000/ μl für die Anzahl der Thrombozyten, der mittels ROC Analyse bestimmt wurde. Ein Wert unterhalb von 399.000/ μl war in der Studie von Loser *et al.* mit einem längeren Gesamtüberleben verbunden. Bereits die Autoren selbst sahen diesen hohen Grenzwert als kritisch und seine Aussagekraft als begrenzt an, da er sich innerhalb des Referenzbereichs für Thrombozyten von 150.000-400.000/ μl befindet und nur drei von 30 Patienten ihn überschritten.

Da in der vorliegenden Studie keiner der oben genannten hämatologischen Parameter eine statistische Signifikanz aufweist und die Aussagekraft derselben in der Studie von

Löser *et al.* begrenzt ist, muss man ihren prädiktiven Wert auf das Gesamtüberleben in Frage stellen.

4.5.3.2 Einfluss weiterer Parameter auf das Gesamtüberleben

Im Rahmen der Überlebensanalysen wurden außerdem die folgenden Parameter untersucht: Ki67 Index, Kumulative Nierendosis, Geschlecht, Alter, Gewicht und Therapieansprechen (siehe Tabelle 10). Für das Patientenkollektiv dieser Studie weist keiner der untersuchten Parameter einen statistisch signifikanten, prädiktiven Wert auf.

In der Studie von Garske-Román *et al.* [61] konnte bei einer Patientengruppe mit einer mittleren kumulativen Nierendosis von über 23 Gy ein signifikant höheres Gesamtüberleben im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einer mittleren kumulativen Nierendosis von weniger als 23 Gy festgestellt werden. Der Grenzwert von 23 Gy erreichte in der vorliegenden Studie keine statistische Signifikanz. Jedoch zeigte eine kumulative Nierendosis von über 19,54 Gy eine Tendenz zu einem höherem Gesamtüberleben ($p=0,052$). Das unterstreicht den Wert einer personalisierten Dosimetrie im Sinne der Theranostik. Durch die exakte Bestimmung absorbierten Dosiswerte kann eine höhere kumulative Aktivität appliziert werden, was sich prognostisch günstig auf das Überleben auswirken kann [93].

Mögliche Ursachen für die fehlende statistische Signifikanz der übrigen untersuchten Parameter stellen die geringe Größe dieses Patientenkollektivs, die im Vergleich zu anderen Studien unterschiedliche Verteilung von Primärtumoren, sowie das multimodale Therapiekonzept dar.

4.5.4 Regressionsanalysen von Überleben und Nierendosis

Die durchgeführten Regressionsanalysen der kumulativen absorbierten Nierendosis waren weder in Bezug auf das Gesamtüberleben noch in Bezug auf das PFS vor PRRT bzw. vor Salvage PRRT statistisch signifikant. Mögliche Ursachen dafür liegen wahrscheinlich in

der Heterogenität des Patientenkollektivs und dem multimodalen Therapiekonzept begründet.

4.6 Einschränkung dieser Studie

Mögliche Limitationen dieser Studie sind ihr retrospektives, einarmiges Studiendesign sowie der geringe Umfang des Patientenkollektivs von nur 35 Patienten. Vergleichbare Studien wurden mit 200 (Garske-Román *et al.* [61]) bzw. 181 (van der Zwan [77]) Patienten durchgeführt. Das Patientenkollektiv weist darüber hinaus Inhomogenitäten in Bezug auf die Verteilung des Geschlechtes (25 männliche, 10 weibliche Patienten) und die Lokalisation des Primärtumors (u.a. insgesamt 80,0 % NET des Dünndarms und der Lunge, 0,0% Pankreas NET) auf. Letzteres erschwert den direkten Vergleich mit anderen Studien und lässt sich nur zum Teil dadurch umgehen, dass einzelne, vergleichbare Subgruppen aus größeren Studien bestimmt wurden. Weiterhin weisen nahezu alle Patienten in dieser Studie zahlreiche Vortherapien vor Salvage PRRT auf, was die Vergleichbarkeit ebenfalls einschränkt.

Der relativ kurze Follow-Up Zeitraum nach Salvage Therapie ist ein weiterer limitierender Faktor dieser Studie. Eine längere Follow-Up Dauer wäre hier wünschenswert. Im Hinblick auf das kurze mediane PFS von 6 Monaten nach Salvage Therapie muss berücksichtigt werden, dass ein vorheriger Krankheitsprogress obligates Einschlusskriterium für die Salvage PRRT war. Vergleicht man das PFS nach initialer PRRT von 33 Monaten mit dem in der Patientenkohorte von Sabet *et al.* [62] (22 Monate), zeigt sich ein signifikant höheres PFS in der vorliegenden Studie. Vor diesem Hintergrund sollte auch über einen früheren Einsatz einer Salvage PRRT diskutiert werden.

Eine weitere Einschränkung ergibt sich aus der manuell durchgeführten Dosimetrie und der vorherigen quantitativen SPECT Rekonstruktion. Bei aller Genauigkeit können hier untersuchungs- und untersucherbedingte Fehler nicht ausgeschlossen werden. Diese sind auch in vergleichbaren Phantomstudien beschrieben und liegen zwischen 10 und 25% [95,96]. Nichtsdestotrotz stellt die in dieser Studie verwendete SPECT basierte Methode im Vergleich zur planaren oder hybriden Methode den aktuell genauesten, wenn auch

zeitaufwendigeren Ansatz zur Dosisbestimmung bei Patienten nach Therapie mit ^{177}Lu -DOTATATE dar [81].

5. Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorliegende Studie konnte bestätigen, dass die Salvage PRRT mit ^{177}Lu -DOTATATE bei intensiv vortherapierten Patienten mit metastasierten, progredienten NET eine sichere und effektive Therapieoption darstellt. Von 35 in die Studie eingeschlossenen Patienten zeigte nur einer eine Grad 3 Hämatotoxizität. Es wurde keine Grad 3 oder 4 Nephrotoxizität beobachtet. Gleichzeitig lag die mittlere kumulative absorbierte Nierendosis im Salvage Setting mit $23,76 \pm 6,47$ Gy nur knapp oberhalb des aus der Strahlentherapie abgeleiteten Grenzwertes von 23 Gy. Eine kumulative Nierendosis von über 19,54 Gy zeigte eine Tendenz zu einem höherem Gesamtüberleben ($p=0,052$).

Um eine genauere Aussage über den Überlebensvorteil von Patienten mit einer höheren kumulativen Nierendosis zu treffen, wäre die exakte Bestimmung des Tumor-Sink-Effektes wünschenswert. Weiterhin könnte die Inkludierung weiterer Patienten und die Nachverfolgung der aktuell noch zensierten Patienten weitere Erkenntnisse in Bezug auf das Auftreten von Toxizitäten, das Therapieansprechen und das Überleben liefern.

Zusammenfassend konnte der Stellenwert einer individuellen Dosimetrie im Sinne der *Theranostik* bei Patienten mit metastasiertem NET nach Salvage PRRT durch diese Studie bestätigt werden.

6. Zusammenfassung

Hintergrund: Neuroendokrine Tumore (NET) stellen eine seltene Tumorentität mit steigender Inzidenz dar [6]. Die Überexpression von Somatostatinrezeptoren (SSTR) auf der Zelloberfläche von NET des gastrointestinalen (GI) und respiratorischen Systems kann sowohl diagnostisch als auch therapeutisch genutzt werden. Ein etablierter Therapieansatz bei NET stellt die Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) mit ¹⁷⁷Lutetium-DOTA-D-Phe-Tyr3-octreotate (¹⁷⁷Lutetium-DOTATATE) dar. Die PRRT mit ¹⁷⁷Lutetium-DOTATATE hat sich in der Standardapplikation von 3-5 Zyklen als sicher und effektiv erwiesen. Sie wird zunehmend auch als Salvage PRRT (definiert als eine Therapie mit einer Anzahl von >4 Zyklen) eingesetzt. Um die Dosisabsorption möglicher Risikoorgane und Zielläsionen zu quantifizieren, ist eine personalisierte Dosimetrie erforderlich.

Ziel: Das Ziel dieser Studie war es, die Therapieeffektivität, mögliche therapieassoziierte Toxizitäten und das Überleben von intensiv vortherafierten Patienten mit metastasierten, progredienten NET nach Salvage PRRT auf Grundlage einer Single Photon Emission Computer Tomography (SPECT) basierten Dosimetrie zu beurteilen. Diesbezüglich sollte auch der Stellenwert einer individuellen Dosimetrie im Hinblick auf eine theranostische Therapieplanung diskutiert werden. Weiterhin wurde der Zusammenhang zwischen prätherapeutischen SUVmax- und SUVmean-Werten aus der ⁶⁸Gallium-DOTATATE Positronen-Emissions-Tomografie (PET) und der mittleren absorbierten Tumordosis aus posttherapeutischen SPECT Aufnahmen evaluiert. Zuletzt sollte der Einfluss folgender Parameter auf das Gesamtüberleben untersucht werden: Laborwerte (Erythrozyten, Hämoglobinkonzentration, Leukozyten, Thrombozyten), Ki67-Index, kumulative Nierendosis, Geschlecht, Alter, Gewichtsabnahme, Therapieansprechen.

Material und Methoden: In diese Studie wurden 35 (25 männliche, 10 weibliche) Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von Mai 2008 bis Januar 2018 median 6 Zyklen ¹⁷⁷Lutetium-DOTATATE erhielten. Ein Therapieprogress nach initialem

Therapieansprechen galt als erforderliches Einschlusskriterien für die Salvage PRRT. Die Evaluation möglicher therapiebedingter Toxizitäten erfolgte nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) 5.0. Kein Patient zeigte eine Grad 3 oder 4 Nierentoxizität. Bei einer Patientin (2,86%) wurde eine Grad 3 Hämatotoxizität (Anämie) festgestellt. Es konnte eine signifikante Abnahme der mittleren Zellanzahl in allen Blutzellreihen (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten) sowohl nach vier Zyklen PRRT als auch nach Salvage PRRT festgestellt werden. Der jährliche Abfall der TER (tubuläre Ausscheidungsrate) betrug 8 ± 12 ml/min respektive $2,25 \pm 0,48$ %. Die Dosimetrie zeigte eine mittlere absorbierte Nierendosis von $0,54 \pm 0,15$ Gy/GBq pro Zyklus und eine mittlere kumulative Nierendosis von $23,77 \pm 6,47$ Gy. Die mittlere absorbierte Dosis der Metastasen betrug $2,30 \pm 1,83$ Gy/GBq und war signifikant unterschiedlich zwischen den verschiedenen Lokalisationen. Über die median 6 Therapiezyklen kam es zu einem Anstieg der mittleren Nierendosis um 0,85 Gy und zu einer Abnahme der mittleren Tumordosis um 3,25 Gy. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem SUVmax und SUVmean in der PET vor initialer und vor Salvage PRRT mit den posttherapeutischen, kumulativen, absorbierten Dosiswerten der ausgewerteten Metastasen.

Ergebnisse: Nach Beginn der ersten PRRT betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 71 Monate (95% KI: 64-78). Dabei betrug das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) 33 Monate (95% KI: 30-36). Das mittlere Gesamtüberleben nach initialer PRRT betrug 105 Monate (95% KI 92-119). Die Follow-up Untersuchungen nach Salvage Therapie war für 32 Patienten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25 (95% KI: 18-31) Monaten verfügbar. Das mediane PFS nach Salvage PRRT betrug 6 Monate (95% KI 0–16; 8 von 32 Patienten zensiert), während das mittlere Gesamtüberleben 51 Monate (95% KI 41-61) betrug.

Nach Salvage PRRT zeigte ein Patient (3,1%) ein partielles Ansprechen (partial response, PR), 26 Patienten (81,3%) einen stabilen Krankheitsverlauf (stable disease, SD) und fünf Patienten (15,6 %) einen Krankheitsprogress (progressive disease, PD).

In den Überlebensanalysen zeigte keiner der untersuchten Parameter einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Eine kumulative Nierendosis von mehr als 19,5 Gy war jedoch mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert ($p=0,052$). Die

Regressionsanalysen der kumulativen absorbierten Nierendosis mit dem PFS und dem Gesamtüberleben zeigten keine statistische Signifikanz.

Schlussfolgerung:

Die Salvage PRRT mit ^{177}Lu -DOTATATE ist auch bei intensiv vorththerapierten Patienten mit metastasierten NET sicher und effektiv. Von 35 in die Studie eingeschlossenen Patienten zeigte nur eine Patientin eine Grad 3 Hämatotoxizität. Der Stellenwert einer individuellen Dosimetrie im Sinne der *Theranostik* konnte durch diese Studie bestätigt werden.

7. Literaturverzeichnis

1. SNMMI. History of Nuclear Medicine. www.snmmi.org/AboutSNMMI/Content.aspx?ItemNumber=4175. Aufgerufen: 12.10.2018, 2018.
2. Sawin CT, Becker DV. Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: the early history. *Thyroid*. 1997;7:163-176.
3. Gilham DI. Theranostics - an emerging tool in drug discovery and commercialisation. *Drug Discovery World*. 2002.
4. Bentzen SM. Theragnostic imaging for radiation oncology: dose-painting by numbers. *Lancet Oncol*. 2005;6:112-117.
5. Eberlein U, Cremonesi M, Lassmann M. Individualized Dosimetry for Theranostics: Necessary, Nice to Have, or Counterproductive? *J Nucl Med*. 2017;58:975-1035.
6. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;3:1335-1342.
7. Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*. 2015;121:589-597.
8. Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dünndarms. *Frankf Z Pathol*. 1907;1:425-9.
9. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer*. 2008;113:2655-2664.
10. Inzani F, Petrone G, Rindi G. The New World Health Organization Classification for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47:463-470.
11. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*. 2010;39:707-712.
12. ENETS. ENETS Aims. https://www.enets.org/aims_misson.html. Aufgerufen: 10.10.2018, 2018.
13. Jann H, Roll S, Couvelard A, et al. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer*. 2011;117:3332-3341.
14. Bieglmayer C. Chromogranin A: Ein universieller Marker für neuroendokrine Tumoren. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*. 2010;3: 8–14.

15. Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*. 2016;103:172-185.
16. Niederle B, Pape UF, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology*. 2016;103:125-138.
17. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103:119-124.
18. Gustafsson BI, Kidd M, Modlin IM. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. *Curr Opin Oncol*. 2008;20:1-12.
19. Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, et al. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. *Br J Cancer*. 1998;78:1102-1107.
20. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2622-2628.
21. NANETS. NANETS History. <https://nanets.net/pdfs/pancreas/05.pdf>. Aufgerufen: 11.10.2018, 2018.
22. Höfler H SA, Schusdziarra V, Siewert J R. Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts und des Pankreas und ihre therapeutische Relevanz. *Chirurg. Der Chirurg*. 1997:107–115.
23. Hellman P, Lundstrom T, Ohrvall U, et al. Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease with lymph node and liver metastases. *World J Surg*. 2002;26:991-997.
24. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2012;95:157-176.
25. Baldelli R, Barnabei A, Rizza L, et al. Somatostatin analogs therapy in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: current aspects and new perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:7.
26. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009;27:4656-4663.
27. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014;371:224-233.

28. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors (PROMID): Results of Long-Term Survival. *Neuroendocrinology*. 2017;104:26-32.
29. Oberg K, Funa K, Alm G. Effects of leukocyte interferon on clinical symptoms and hormone levels in patients with mid-gut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. *N Engl J Med*. 1983;309:129-133.
30. Kolby L, Persson G, Franzen S, Ahren B. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg*. 2003;90:687-693.
31. Arnold R, Rinke A, Klose KJ, et al. Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:761-771.
32. Faiss S, Pape UF, Bohmig M, et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors--the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21:2689-2696.
33. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364:501-513.
34. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364:514-523.
35. Yao JC, Guthrie KA, Moran C, et al. Phase III Prospective Randomized Comparison Trial of Depot Octreotide Plus Interferon Alfa-2b Versus Depot Octreotide Plus Bevacizumab in Patients With Advanced Carcinoid Tumors: SWOG S0518. *J Clin Oncol*. 2017;35:1695-1703.
36. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1992;326:519-523.
37. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol*. 2004;22:4762-4771.
38. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer*. 1991;68:227-232.
39. Zangos S, Mack MG, Straub R, et al. [Transarterial chemoembolization (TACE) of liver metastases. A palliative therapeutic approach]. *Radiologe*. 2001;41:84-90.
40. Vogl TJ, Schroeder H, Trapp M, et al. [Multi-sequential arterial chemoembolization of advanced hepatocellular carcinomas: computerized tomography follow-up parameters for evaluating effectiveness of therapy]. *Rofo*. 2000;172:43-50.

41. Siperstein AE, Berber E. Cryoablation, percutaneous alcohol injection, and radiofrequency ablation for treatment of neuroendocrine liver metastases. *World J Surg.* 2001;25:693-696.
42. Livraghi T, Vettori C, Lazzaroni S. Liver metastases: results of percutaneous ethanol injection in 14 patients. *Radiology.* 1991;179:709-712.
43. Giovannini M, Seitz JF. Ultrasound-guided percutaneous alcohol injection of small liver metastases. Results in 40 patients. *Cancer.* 1994;73:294-297.
44. Vogl TJ, Panahi B, Fischer S, et al. Interventionelle Therapie von Lungen- und Lebermetastasen. *Der Onkologe.* 2014;20:746-756.
45. Davis CR. Interventional radiological treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer Control.* 2010;17:87-99.
46. Rempp H, Boss A, Helmberger T, Pereira P. The current role of minimally invasive therapies in the management of liver tumors. *Abdom Imaging.* 2011;36:635-647.
47. Hoffmann RT, Jakobs TF, Tatsch K, Reiser MF. Selektive interne Radiotherapie bei fortgeschrittenen Lebertumoren und Metastasen. *Dtsch med Wochenschr.* 2008;133:2099-2102.
48. Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, et al. Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2004;88:78-85.
49. Gulec SA, Pennington K, Wheeler J, et al. Yttrium-90 microsphere-selective internal radiation therapy with chemotherapy (chemo-SIRT) for colorectal cancer liver metastases: an in vivo double-arm-controlled phase II trial. *Am J Clin Oncol.* 2013;36:455-460.
50. Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, et al. Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors. *Cancer.* 2008;112:1538-1546.
51. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, et al. Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol.* 2005;23:2754-2762.
52. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol.* 2008;26:2124-2130.
53. Ezziddin S, Attassi M, Yong-Hing CJ, et al. Predictors of long-term outcome in patients with well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors after peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate. *J Nucl Med.* 2014;55:183-190.

54. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:800-816.
55. Reubi JC. Somatostatin and other Peptide receptors as tools for tumor diagnosis and treatment. *Neuroendocrinology*. 2004;80 Suppl 1:51-56.
56. Poeppel TD, Boy C, Bockisch A, Kotzerke J. Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) somatostatinrezeptorexprimierender Tumore. *Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin*. 2013;031-045.
57. de Jong M, Krenning E. New advances in peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2002;43:617-620.
58. Bodei L, Cremonesi M, Zoboli S, et al. Receptor-mediated radionuclide therapy with ⁹⁰Y-DOTATOC in association with amino acid infusion: a phase I study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:207-216.
59. Rolleman EJ, Valkema R, de Jong M, Kooij PP, Krenning EP. Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:9-15.
60. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017;376:125-135.
61. Garske-Roman U, Sandstrom M, Fross Baron K, et al. Prospective observational study of (177)Lu-DOTA-octreotate therapy in 200 patients with advanced metastasized neuroendocrine tumours (NETs): feasibility and impact of a dosimetry-guided study protocol on outcome and toxicity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:970-988.
62. Sabet A, Haslerud T, Pape UF, et al. Outcome and toxicity of salvage therapy with 177Lu-octreotate in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:205-210.
63. Sandstrom M, Garske U, Granberg D, Sundin A, Lundqvist H. Individualized dosimetry in patients undergoing therapy with (177)Lu-DOTA-D-Phe (1)-Tyr (3)-octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:212-225.
64. Ilhan H, Wang H, Gildehaus FJ, et al. Nephroprotective effects of enalapril after [177Lu]-DOTATATE therapy using serial renal scintigraphies in a murine model of radiation-induced nephropathy. *EJNMMI Res*. 2016;6:64.
65. Fendler WP, Reinhardt S, Ilhan H, et al. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after 177Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget*. 2017;8:3581-3590.
66. Breeman WA, de Jong M, de Blois E, Bernard BF, Konijnenberg M, Krenning EP. Radiolabelling DOTA-peptides with ⁶⁸Ga. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:478-485.

67. Gosewisch A, Delker A, Tattenberg S, et al. Patient-specific image-based bone marrow dosimetry in Lu-177-[DOTA(0),Tyr(3)]-Octreotate and Lu-177-DKFZ-PSMA-617 therapy: investigation of a new hybrid image approach. *EJNMMI Res.* 2018;8:76.
68. Garske U, Sandstrom M, Johansson S, et al. Minor changes in effective half-life during fractionated 177Lu-octreotate therapy. *Acta Oncol.* 2012;51:86-96.
69. Bolch WE, Eckerman KF, Sgouros G, Thomas SR. MIRD pamphlet No. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry--standardization of nomenclature. *J Nucl Med.* 2009;50:477-484.
70. Delker A, Ilhan H, Zach C, et al. The Influence of Early Measurements Onto the Estimated Kidney Dose in [(177)Lu][DOTA(0),Tyr(3)]Octreotate Peptide Receptor Radiotherapy of Neuroendocrine Tumors. *Mol Imaging Biol.* 2015;17:726-734.
71. Werner RA, Bluemel C, Lapa C, et al. Pretherapeutic estimation of kidney function in patients treated with peptide receptor radionuclide therapy: can renal scintigraphy be safely omitted? *Nucl Med Commun.* 2014;35:1143-1149.
72. Strosberg J, Gardner N, Kvols L. Survival and prognostic factor analysis of 146 metastatic neuroendocrine tumors of the mid-gut. *Neuroendocrinology.* 2009;89:471-476.
73. Mazzaglia PJ, Berber E, Milas M, Siperstein AE. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery.* 2007;142:10-19.
74. Loser A, Schwarzenbock SM, Heuschkel M, Willenberg HS, Krause BJ, Kurth J. Peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTA-octreotate: dosimetry, nephrotoxicity, and the effect of hematological toxicity on survival. *Nucl Med Commun.* 2018;39:236-246.
75. Bergsma H, Konijnenberg MW, Kam BL, et al. Subacute haematotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate: prognostic factors, incidence and course. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:453-463.
76. Bergsma H, Konijnenberg MW, van der Zwan WA, et al. Nephrotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:1802-1811.
77. van der Zwan WA, Brabander T, Kam BLR, et al. Salvage peptide receptor radionuclide therapy with [(177)Lu-DOTA,Tyr(3)]octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018.
78. Werner RA, Beykan S, Higuchi T, et al. The impact of 177Lu-octreotide therapy on 99mTc-MAG3 clearance is not predictive for late nephropathy. *Oncotarget.* 2016;7:41233-41241.
79. Sabet A, Ezziddin K, Pape UF, et al. Accurate assessment of long-term nephrotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with (177)Lu-octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:505-510.

80. Kupitz D, Wetz C, Wissel H, et al. Software-assisted dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for various imaging scenarios. *PLoS One*. 2017;12:e0187570.
81. Willowson KP, Ryu H, Jackson P, Singh A, Eslick E, Bailey DL. A Comparison of 2D and 3D Kidney Absorbed Dose Measures in Patients Receiving (¹⁷⁷Lu)-DOTATATE. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2018;6:113-119.
82. Del Prete M, Buteau FA, Beauregard JM. Personalized (¹⁷⁷Lu)-octreotate peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours: a simulation study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:1490-1500.
83. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:109-122.
84. Gupta SK, Singla S, Thakral P, Bal CS. Dosimetric analyses of kidneys, liver, spleen, pituitary gland, and neuroendocrine tumors of patients treated with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *Clin Nucl Med*. 2013;38:188-194.
85. Larsson M, Bernhardt P, Svensson JB, Wangberg B, Ahlman H, Forssell-Aronsson E. Estimation of absorbed dose to the kidneys in patients after treatment with ¹⁷⁷Lu-octreotate: comparison between methods based on planar scintigraphy. *EJNMMI Res*. 2012;2:49.
86. Wehrmann C, Senftleben S, Zachert C, Muller D, Baum RP. Results of individual patient dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu DOTA-TATE and ¹⁷⁷Lu DOTA-NOC. *Cancer Biother Radiopharm*. 2007;22:406-416.
87. Cremonesi M, Ferrari M, Bodei L, Tosi G, Paganelli G. Dosimetry in Peptide radionuclide receptor therapy: a review. *J Nucl Med*. 2006;47:1467-1475.
88. Garkavij M, Nickel M, Sjogreen-Gleisner K, et al. ¹⁷⁷Lu-[DOTA⁰,Tyr³] octreotate therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors: Analysis of dosimetry with impact on future therapeutic strategy. *Cancer*. 2010;116:1084-1092.
89. Beauregard JM, Hofman MS, Kong G, Hicks RJ. The tumour sink effect on the biodistribution of ⁶⁸Ga-DOTA-octreotate: implications for peptide receptor radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:50-56.
90. Chicheportiche A, Grozinsky-Glasberg S, Gross DJ, et al. Predictive power of the post-treatment scans after the initial or first two courses of [(¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE. *EJNMMI Phys*. 2018;5:36.
91. Ezziddin S, Lohmar J, Yong-Hing CJ, et al. Does the pretherapeutic tumor SUV in ⁶⁸Ga DOTATOC PET predict the absorbed dose of ¹⁷⁷Lu octreotate? *Clin Nucl Med*. 2012;37:e141-147.
92. van Essen M, Krenning EP, Kam BL, de Herder WW, Feelders RA, Kwekkeboom DJ. Salvage therapy with (¹⁷⁷Lu)-octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2010;51:383-390.

- 93.** Yordanova A, Mayer K, Brossart P, et al. Safety of multiple repeated cycles of (177)Lu-octreotate in patients with recurrent neuroendocrine tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:1207-1214.
- 94.** Tumorregister München (TRM) - Munich Cancer Registry (MCR). 2018.
- 95.** Dewaraja YK, Frey EC, Sgouros G, et al. MIRD pamphlet No. 23: quantitative SPECT for patient-specific 3-dimensional dosimetry in internal radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2012;53:1310-1325.
- 96.** Gotz TI, Schmidkonz C, Lang EW, Maier A, Kuwert T, Ritt P. Factors affecting accuracy of S values and determination of time-integrated activity in clinical Lu-177 dosimetry. *Ann Nucl Med*. 2019;33:521-531.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen meinen Dank aussprechen, die durch ihre Unterstützung zur Entstehung und Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Zuerst und im Besonderen möchte ich meinem Betreuer und Doktorvater Herrn Priv. Doz. Dr. med. Harun Ilhan einen sehr großen Dank aussprechen. Nur durch seine unaufhörliche Unterstützung konnte diese Arbeit überhaupt erst entstehen. Neben vielen Einblicken in das spannende Fachgebiet der Nuklearmedizin verdanke ich ihm weiterhin die bereichernde Erfahrung, einige Ergebnisse dieser Arbeit auf einem Kongress vorgestellt und publiziert haben zu dürfen.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. med. Bartenstein, Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der LMU München, herzlich für die Ermöglichung dieser Promotionsarbeit in seiner Klinik.

Ein sehr großer Dank gebührt ebenfalls Frau Dr. rer. nat. Astrid Gosewisch. Ohne ihren unerschöpflichen, fachlichen Rat und ihr geduldiges sowie ermutigendes Beantworten jeder noch so kleinen Frage hätte diese Arbeit nicht entstehen können.

Ein herzlicher Dank gilt auch der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung dieser Arbeit durch ein einjähriges Stipendium.

Allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der LMU möchte ich für die freundliche Unterstützung bei der Recherche und Datenerhebung danken.

Zuletzt möchte ich meiner Familie und besonders meinen Eltern von ganzem Herzen für ihre große Unterstützung, Ermutigung und Liebe danken. Ihr habt mein Medizinstudium und diese Arbeit erst ermöglicht. Meiner geliebten Ehefrau Anna danke ich von ganzem Herzen für ihre große Unterstützung, ihr Verständnis, ihre Geduld und Liebe, die mich bei der Entstehung dieser Arbeit und weit darüber hinaus ermutigt und bestärkt haben.

Mein größter Dank gilt meinem Gott und seinem Sohn Jesus Christus, dem Schöpfer allen Lebens, der mir mit seiner unendlichen Liebe jeden Tag neu Kraft, Ermutigung und Ziel ist.

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in dieser Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10. Eidesstaatliche Erklärung

Ich, Simon Rudisile, versichere hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Evaluation der Toxizität, Effektivität und des Überlebens nach einer Salvage Peptid-Rezeptor-Therapie mit ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate bei Patienten mit metastasierten NET unter Berücksichtigung der SPECT basierten Dosimetrie“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Potsdam, 27.05.2021

Simon Rudisile

Ort, Datum

Doktorand

11. Publikationen

Daten aus der vorliegenden Arbeit wurden bereits in folgendem Artikel publiziert:

„S. Rudisile, A. Gosewisch, V. Wenter, M. Unterrainer, G. Böning, F. J. Gildehaus, W. P. Fendler, C. J. Auernhammer, C. Spitzweg, P. Bartenstein, A. Todica, H. Ilhan.

Salvage PRRT with ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate in extensively pretreated patients with metastatic neuroendocrine tumor (NET): dosimetry, toxicity, efficacy, and survival.

BMC Cancer. 2019.”.